

C. G. H. DIMITRIU

Bolile colagenului

EDITURA MEDICALA

C. G. DIMITRIU

Bolile colagenului

Ediția a II-a

EDITURA MEDICALĂ — BUCUREȘTI — 1968

Cuvînt înainte la ediția I

Studiul țesutului conjunctiv depășește astăzi hotarele dintre o specialitate sau alta a medicinei. Structura și fiziopatologia acestui țesut se impun deopotrivă cunoașterii internistului, chirurgului, dermatologului, oftalmologului etc.

În domeniul țesutului conjunctiv, în ultimii zece ani s-au făcut progrese considerabile. Pentru practician, ca și pentru cercetător, aceste progrese aduc probleme noi, deschid perspective.

Totdeauna, în fața noilor descoperiri trebuie să ținem cumpăna dreaptă între prețuirea a ceea ce am cunoscut și verificat prin practică și ceea ce ni se dezvăluie ca nou și trebuie însușit pentru a putea merge mai departe.

Un mare medic a spus : „Medicina nu este cîtuși de puțin o știință nouă. De mult principiile ei au fost găsite și drumul ei este trasat. Urmărindu-le, s-a făcut vreme îndelungată un număr mare de descoperiri frumoase și folositoare. Orice om care are ce-i trebuie și este informat despre ceea ce s-a făcut înaintea lui, dacă va pleca de la acest punct și va merge pe același drum, va putea face și el descoperiri noi“.

În aceste vremuri cînd, într-o cadență aproape unică, ne sînt dezvăluite atîtea lucruri noi, cînd spiritul critic și simțul noului trebuie să se împletească pentru a nu ieși din rînduri, citatul menționat este cît se poate de nimerit. Medicul căruia îi aparțin aceste gînduri de mare actualitate este... Hippocrat.

Progresele făcute și actualitatea țesutului conjunctiv vin parcă să răzbune îndelungata epocă în care a fost ignorat.

Dominația teoriei celulare a lui Virchow a făcut ca țesutul conjunctiv, un țesut cu relativ puține celule, să fie lăsat pe planul al doilea. Substanța fundamentală și fibrele conjunctive, atît de cercetate

azi, erau considerate de Virchow un fel de ambalaj pentru un număr redus de celule.

Dacă, în medicină, concepțiile unilaterale au împiedicat dezvoltarea studiului asupra țesutului conjunctiv, o serie de cunoștințe noi au intrat pe o ușă laterală. Chimistii din tăbăcărie, preocupați să găsească metode bune de taninizare, ca să obțină piei de calitate superioară, nu au putut fi împiedicați de prejudecăți teoretice depășite. Ei au studiat structura dermului și au dăruit medicinei informații prețioase despre substanța fundamentală și despre fibrele colagene. Ei au ajutat astfel la punerea bazelor biologiei moleculare și a histochimiei.

Microscopul electronic, difracția cu raze X, progresele biochimiei și apariția unei noi ramuri de activitate, histochimia, au adus țesutul conjunctiv la loc de frunte.

În ultimii ani s-a născut un nou capitol de patologie, colagenozele. Țesutul conjunctiv, considerat multă vreme ca o rudă săracă în familia țesuturilor organismului, se bucură în timpul din urmă de o înaltă și stăruitoare cinstire.

În congresul internațional de medicină internă din anul 1954 de la Stockholm, colagenozele au făcut obiectul unei dezbateri speciale.

Desconsiderarea era firește nedreaptă, după cum păcătuiesc și unele actuale exagerări.

Dar și o greșeală și alta își au explicațiile lor. Am neglijat fiziopatologia țesutului conjunctiv, deoarece cunoștințele noastre erau precare în acest domeniu. Poate că azi îi exagerăm importanța pe temeri asemănătoare.

Este, desigur, greșit să se atribuie denumirea de colagenoze unui număr exagerat de boli sau să se pună problema „autonomiei” țesutului conjunctiv, dar ar fi și mai greșit să se ignoreze cunoștințele acumulate în ultimii ani, ca acestea să nu fie folosite în practica medicală.

Achizițiile noi în domeniul fiziologiei normale și patologice a țesutului conjunctiv sînt de pe acum un aport prețios la progresul medicinei. Autorul lucrării de față s-a apropiat de studiul țesutului conjunctiv cu 15 ani în urmă, ca secundar în serviciul de boli interne și reumatologice de la Spitalul „Prof. dr. I. Cantacuzino” din București. O serie din întrebările de atunci și-au găsit răspunsul astăzi, o dată cu îmbogățirea datelor asupra țesutului conjunctiv. Studiile noastre mai vechi erau bazate pe observații clinice, pe urmărirea efectelor metalelor grele (săruri de aur) asupra țesutului mezenchimal sau pe urmărirea disproteinemiilor ca teste de perturbare a permeabilității capi-

lăre. Studiile noastre mai recente s-au îndreptat cu deosebire spre urmărirea colagenozelor, în special a celor din grupul bolilor reumatice, prin observații clinice, studiul permeabilității structurilor conjunctivo-capilare, modificările țesutului conjunctiv și al proteinemiei sub acțiunea hormonilor corticosuprarenali etc.

Lucrarea de față își propune să ajute la aprofundarea de către publicul medical a unor date noi asupra țesutului conjunctiv, atât în ceea ce privește morfologia, structura chimică, cât și fiziopatologia. Dată fiind diversitatea denumirilor elementare morfologice și interpretărilor diferitelor funcțiuni, această lucrare își propune să aleagă și să folosească termenii cei mai răspândiți, care să corespundă cât mai aproape noțiunilor pe care le reprezintă și să accepte acele interpretări care au la bază date obiective.

S-a urmărit de asemenea să se definească conceptul general al bolilor de collagen, să se considere laturile comune ale acestor boli în special în ceea ce privește morfologia, patogenia și tratamentul lor și să se analizeze substratul diversității lor, atât în ceea ce privește factorii etiologici, cât și modurile de reactivitate ale diferitelor organisme.

În vederea atingerii acestor obiective s-a încercat să se insiste în scop de clarificare asupra unor probleme de morfologie, patogenie și clinică. A existat de asemenea o preocupare atentă pentru interpretarea farmacodinamică a acțiunii unor substanțe terapeutice. Am socotit necesar să fie subliniată importanța mereu crescândă pentru patologie a permeabilității capilare.

S-a căutat de asemenea ca bolile de collagen să fie prezentate sub o formă relativ dezvoltată, folosindu-se datele din literatură și cazurile proprii. S-a insistat asupra leziunilor anatomopatologice în fiecare boală, prezentându-se o iconografie în parte împrumutată, în parte originală, care să ilustreze aspectele cele mai semnificative.

Din surse de informații foarte disparate și fragmentare, studii complete unitare, ample, monografii neexistând pînă la ora actuală, am căutat să prezentăm o imagine globală.

Toate aceste probleme au fost puncte de plecare și țeluri spre care s-au îndreptat eforturile noastre. În ce măsură s-a reușit, se va putea judeca din primirea și aprecierile publicului medical.

Deși am căutat să ținem trează flacăra spiritului critic, s-ar putea ca acolo unde aceasta arde mai viu decît a noastră, să se găsească lucruri care să contrazică sau să completeze ceea ce noi nu am izbutit.

De asemenea, sîntem siguri, dat fiind domeniul abordat, aflat în plină efervescență, că o serie de fapte noi vor completa multe dintre afirmațiile noastre, după cum vor amenda altele.

Ținem să menționăm concursul pe care l-am primit din partea dr. Mariana Dimitriu și dr. Leonida Georgescu în ceea ce privește pregătirea preparatelor microscopice. Orientarea acestor colegi către interesante studii, în tînărul domeniu al histochimiei, rezultatele pe care le-au obținut pînă acum, ne-au fost folositoare. Le mulțumim pentru ajutorul lor.

Dacă această lucrare va putea să constituie un stimulent, un punct de plecare pentru unii colegi, de a căuta să afle sau să studieze diferite aspecte ale țesutului conjunctiv, vom avea mulțumirea unei contribuții la cunoașterea și îngustarea unui sector al suferinței omului.

Conf. C. G. DIMITRIU

Cuvînt înainte la ediția a II-a

Au trecut 10 ani de cînd a apărut prima ediție a acestei lucrări. Pe ultima pagină a cărții făceam următoarea încheiere :

„Domeniul colagenozelor este vast. De foarte multe ori hotarele lui sînt învăluite în necunoscut.

Față de tendințele exagerat expansioniste sau exagerat limitative, am căutat să-i atribuim acele margini pe care posibilitățile actuale de investigație anatomo-clinică ni le dezvăluie.

Anumite capitole de fiziopatologie au subliniat rolul țesutului conjunctiv încadrat în ansamblu.

Capitolele de patologie au cuprins acele boli, mai frecvente sau mai rare, care au la bază, ca suport patogen, morfologic și clinic, anumite transformări ale elementelor constitutive ale țesutului conjunctiv. Este vorba, bineînțeles, de boli în care aceste transformări constituie elementele predominante, și nu de afecțiuni la care participă și țesutul conjunctiv, pe lîngă alte țesuturi sau procese.

Uolumul de față a încercat să fixeze o imagine instantanee din dezvoltarea cunoștințelor noastre asupra țesutului conjunctiv.

Cercetările viitoare vor lărgi, poate, domeniul colagenozelor, adăugîndu-i și alte boli, sau poate că-l vor îngusta. Un singur lucru este sigur : că-l vor adînci“.

Din niște boli rare, contestate ca grup nosologic de unii cercetători, în cîțiva ani colagenozele au devenit, după alții, „maladii-vedetă“. Sîntem din ce în ce mai convinși că ecoul puternic pe care l-au trezit bolile collagenului este datorit unei necesități obiective a dezvoltării medicinei. Problemele de fiziopatologie, de biochimie și de imunologie ridicate de aceste afecțiuni reflectau aspecte fundamentale ale medicinei, a căror importanță depășea cu mult pe aceea a bolilor de collagen.

Colagenozele au reprezentat, de la apariția lor sub formă de concept, un domeniu în care legătura dintre achizițiile științelor fundamentale (biochimie, patologie, imunologie) și medicina clinică a devenit progresiv mai clară. Ele au contribuit astfel la rezolvarea unui anumit „împas” al medicinei clinice al cărei progres era lent și limitat la sectorul sistematicii sau al nosologiei, în timp ce disciplinele fundamentale realizau succese spectaculare. Elaborarea conceptului de colagenoză a stimulat cercetarea țesutului conjunctiv și a dat un impuls nou imunologiei și, în ansamblu medicinei aplicate.

Ediția precedentă a „Bolilor colagenului” constituia, la vremea apariției ei — mi se pare —, prima încercare monografică din acest domeniu. În acești 10 ani au apărut zeci de monografii și multe mii de studii. Ne-am propus, în această nouă ediție, refăcută în întregime, să exprimăm, într-o formă sintetică, clară și concisă, o serie de probleme noi și să întărim caracterul practic al lucrării. Aceasta ne-a fost intenția și motivarea ediției de față. Urmează ca cititorii să judece dacă și în ce măsură intențiile noastre au fost împlinite.

Prof. dr. C. G. DIMITRIU

București, noiembrie, 1966

Cuprinsul

PARTEA I

Date asupra morfologiei, structurii chimice, fiziologiei și morfogenezei țesutului conjunctiv

I. Elementele celulare și fibrilare ale țesutului conjunctiv	21
Celulele conjunctive	21
Dispozitivele fibrilare ale țesutului conjunctiv	26
II. Substanța fundamentală	33
Constituția biochimică a substanței fundamentale	33
Date de fiziologie asupra substanței fundamentale	37
III. Raporturile substanței fundamentale cu capilarele sanguine	44

PARTEA A II-A

Aspecte de fiziopatologie a țesutului conjunctiv

I. Ponderea fenomenului de difuziune în apariția tulburărilor țesutului conjunctiv	57
II. Tulburările imunitare și bolile collagenului	60
Substratul biochimic al tulburărilor imunitare	61
Rolul timusului în procesele imunitare	64
Reacțiile organismului la antigeni exogeni	66
Reacțiile organismului la antigeni endogeni	67
Rolul autoanticorpilor în patologie	69
Interpretări cibernetice în patogeniza collagenozelor	69
Ponderea diferențiată a tulburărilor imunitare în patogeniza bolilor collagenului	72
III. Acțiunea hormonilor și a infecțiilor asupra țesutului conjunctiv	75
IV. Modificările de vîrstă ale țesutului conjunctiv	85
V. Țesutul conjunctiv și amiloidul	89

Patologia țesutului conjunctiv

I. Considerații generale	99
Principalele modificări degenerative ale substanței fundamentale în colagenoze	101
Fenomenele proliferative	106
Modificările hematologice	108
Mecanisme patogenice neuro-umorale	109
II. Încercare de interpretare integrativă a patogeniei colagenozelor	111
III. Bolile collagenului	116
Clasificarea colagenozelor	116
Diagnosticul bolilor de collagen	117
Lupusul eritematos diseminat	125
Periarterita nodoasă	148
Principalele variante ale periarteritei nodoase	165
Dermatomiozitele	176
Sclerodermia difuză	184
Sindromul Sjögren	199
Retracția aponevrozei palmare	203
Fibromatoza aponevrozei plantare	207
Indurația plastică a penisului	208
Paniculita nodulară febrilă	211
Eritemul nodos	214
Purpura trombotică trombocitopenică	217
Neurofibromatoza Recklinghausen	219
Urticaria pigmentară	223
Epidermoliza buloasă ereditară	224
<i>Cutis hyperelastica</i>	226
<i>Striae atrophicae</i>	227
<i>Pseudoxanthoma elasticum</i>	228
IV. Collagenopatiile experimentale	230
Colagenoze provocate experimental prin metode imunologice	230
Modificări ale țesutului conjunctiv de natură endocrină	234
Colagenopatii experimentale prin agenți chimici	234
V. Noțiuni generale de tehnică histochimică	236
Substanța fundamentală	236
Fibrele conjunctive	241
Rezumat	244
Bibliografie	247

Summary

PART ONE

Data about the morphology, the chemical structure, the physiology and the morphogenesis of the connective tissue

	Pag.
I. Cellular and fibrilar elements of the connective tissue	21
The connective cells	21
The fibrillar disposition of the connective tissue	26
II. The matrix	33
The biochemical composition of the matrix	33
Physiological data about the matrix	37
III. Relations between the matrix and the blood capillaries	44

PART TWO

Physiopathological aspects of the connective tissue

I. Importance of the diffusion phenomenon in the appearance of the disturbances of the connective tissue	57
II. Immunologic troubles and the diseases of the collagene	60
The biochemical substratum of immunologic troubles :	61
The role of the thymus in immunologic processes	64
The reactions of the organism to exogenous antigens	66
The reactions of the organism to endogenous antigens	67
The role of autoantibodies in pathology	69
Cybernetical interpretations in the pathogenesis of collagenoses	69
The differential weight of immunologic troubles in the pathogenesis of the diseases of the collagene	72
III. The action of hormones and infections on the connective tissue	75
IV. Age changes of the connective tissue	85
V. The connective tissue and the amiloid	89

PART THREE

The pathology of the connective tissue

	Page
I. General considerations	99
Principal degenerative changes of the matrix in collagenoses	101
Proliferative phenomena	106
Hematological changes	108
Pathogenic neuro-humoral mechanisms	109
II. Attempt to an integrative interpretation of the pathogeny of collagenoses	111
III. The diseases of the collagenose	116
The classification of collagenoses	116
The diagnosis of collagenoses	117
Disseminated lupus erythematosus	125
Nodous periarteritis (periarteritis nodosa)	148
Principal variants of periarteritis nodosa	165
Dermatomyosites	176
Diffuse sclerodermia	184
Sjögren syndrome	199
Retraction of the palmar aponevrosis	203
Fibromatosis of the palmar aponevrosis	207
Plastic induration of the penis	208
Febrile nodular panniculitis	211
Erythema nodosum	214
Thrombocytopenie thrombotie purpura	217
Recklinghausen's neurofibromatosis	219
Pigmentary urticaria	223
Hereditary bullous epidermolysis	224
<i>Cutis hyperelastica</i>	226
<i>Striae atrophicae</i>	227
<i>Pseudoxanthoma elasticum</i>	228
IV. Experimental collagenopathies	230
Experimentally induced collagenoses by immunological methods	230
Endocrine induced changes of the connective tissue	234
Experimentally induced collagenopathies by chemical agents	234
V. General notions on histochemical technique	236
The matrix	241
The connective fibres	244
Summary	247
Bibliography	

Содержание

ЧАСТЬ I

Данные относительно морфологии, химической структуры, физиологии и морфогенеза соединительной ткани

	<i>Стр.</i>
I. Клеточные и волоконцевые элементы соединительной ткани	21
Соединительнотканые клетки	21
Волоконцевое расположение соединительной ткани	26
II. Основное вещество	33
Биохимический состав основного вещества	33
Данные из области физиологии основного вещества	37
III. Отношения между основным веществом и кровеносными капиллярами	44

ЧАСТЬ II

Аспекты патофизиологии соединительной ткани

I. Значение явления диффузии в появлении расстройств соединительной ткани	57
II. Расстройства иммунитета и болезни колагена	60
Биохимический субстрат расстройств иммунитета	61
Роль вилочковой железы в процессах иммунитета	64
Реакции организма в отношении экзогенных антигенов	66
Реакции организма в отношении эндогенных антигенов	67
Роль аутоантител в патологии	69
Кибернетические интерпретации в патогенезе колагенозов	69
Дифференциальное значение расстройств иммунитета в патогенезе болезней колагена	72
III. Действие гормонов и инфекций на соединительную ткань	75
IV. Возрастные изменения соединительной ткани	85
V. Соединительная ткань и амилоид	89

ЧАСТЬ III

Патология соединительной ткани

	Стр.
I. Общие сведения	99
Главные дегенеративные изменения основного вещества при кола- генозах	101
Пролиферативные изменения	106
Гематологические изменения	108
Патогенетические нейро-гуморальные механизмы	109
II. Попытки интегративной интерпретации патогенеза колагенозов	111
III. Болезни коллагена	116
Классификация колагенозов	116
Диагноз болезней коллагена	117
Диссеминированная красная волчанка	125
Узелковый периартериит	148
Главные варианты узелкового периартериита	165
Дерматомиозиты	176
Диффузная склеродермия	184
Синдром Шюгрена	199
Ретракция ладонного апоневроза	203
Фиброматоз ладонного апоневроза	207
Пластическая индурация мужского члена	208
Лихорадочный узелковый панникулит	211
Узловатая эритема	214
Тромбоцитопеническая тромбоцитарная пурпура	217
Нейрофиброматоз Реклингхаузена	219
Пигментная крапивница	223
Наследственный буллезный эпидермолиз	224
Cutis hyperelastica	226
Striae atrophicae	227
Pseudoxanthoma elasticum	228
IV. Экспериментальные колагенопатии	230
Вызываемые при помощи иммунологических методов эксперимен- тальные колагенозы	230
Эндокринного происхождения изменения соединительной ткани . . .	234
Вызываемые химическими факторами экспериментальные колаге- нопатии	234
V. Общие сведения из области гистохимической техники	236
Основное вещество	236
Соединительнотканые волокна	241
Резюме	244
Литература	247

PARTEA I-a

Date asupra morfologiei,
structurii chimice,
fiziologiei și morfogenezei
țesutului conjunctiv

Țesutul conjunctiv alcătuiește un sistem : indiferent de sectorul din organism în care este inclus, el prezintă particularități proprii de structură și funcție. În fiecare organ există un suport mezenchimal sau conjunctiv, care însă nu se mărginește la un rol pasiv de susținere ; celulele conjunctive din organe au o activitate proprie, intervenind atât din punct de vedere fizic, cât și chimic în activitatea parenchimului.

Ceea ce caracterizează țesutul conjunctiv și îl diferențiază de alte țesuturi — cum ar fi țesutul epitelial sau țesutul nervos — este faptul că celulele conjunctive sînt separate de o substanță interstițială, fundamentală.

O altă particularitate a acestui țesut este faptul că fenomenele principale care se petrec în el sînt legate, în primul rînd, de substanța fundamentală.

Între țesutul conjunctiv și cel epitelial există unele relații antagoniste : hipertrofia țesutului epitelial încetinește formarea țesutului conjunctiv și, invers, hipertrofia țesutului conjunctiv poate reduce, pînă la dispariție, epiteliul. Această contradicție este echilibrată în stare normală. În stare patologică însă, echilibrul este rupt și „concurența” amintită se exercită inegal, de unde rezultă tulburări.

Denumirea țesutului conjunctiv diferă după autori. Au același înțeles denumirile : țesut conjunctiv, țesut conectiv, țesut mezenchimatous și, în ultima vreme, țesut collagen. Diversitatea denumirilor se explică prin faptul că ele subliniază una sau alta dintre funcțiile acestui țesut. Astfel, denumirea de țesut conjunctiv sau conectiv vrea să sublinieze rolul de conexiune, de legătură între componentele unui organ sau a organelor între ele, pe care îl are acest țesut. Termenul de țesut mezenchimatous este legat de noțiuni de histogeneză, în timp ce termenul de țesut collagen tinde să sublinieze rolul precumpănitor pe care îl au fibrele colagene în diferitele procese normale și patologice legate de țesutul conjunctiv.

Modificările țesutului conjunctiv produc tulburări în diferitele organe, iar unele dintre aceste tulburări, în care rolul mezenchimului este determinant, alcătuiesc un grup distinct de boli: „bolile difuze ale colagenului”.

Așadar, țesutul conjunctiv, pe baza unității de structură și funcție, constituie un sistem biologic, care poate deveni sediul unor boli distincte — bolile colagenului.

I. Elementele celulare și fibrilare ale țesutului conjunctiv

Țesutul conjunctiv este format din trei grupuri de elemente: *celule, substanță fundamentală și fibre* (fig. 1).

Celulele conjunctive

Elementele celulare ale țesutului derivă, pe de o parte, din celule mezenchimatoase embrionare, iar pe de alta, din celule limfocitiforme (hemohistioblaști) (232).

Forma și caracterele acestor celule depind de mediul în care se găsesc. În mod obișnuit, celulele se adaptează condițiilor mediului intercelular. În raport cu viscozitatea mediului ambiant, ele vor fi diferite ca formă. În mediul lichid, celulele conjunctive sînt rotunde.

În general, celulele conjunctive se pot împărți în două grupuri mari: *celule fixe* și *celule mobile*. Această împărțire nu are însă un caracter rigid, pentru că în anumite împrejurări celulele „fixe” capătă un caracter migrator, după cum celulele „mobile” pot fi imobilizate (99).

Celulele fixe sau intrinsece sînt: fibroblaștii, fibrocitele, osteoblaștii, osteocitele, condroblaștii, condrocitele, celulele adipoase, mastocitele și histiocitele. Celulele mobile sau extrinsece ca origine se găsesc în țesutul conjunctiv mai puțin dens, se deplasează, transportă sau schimbă metaboliți, mai ales cînd se produce un proces inflamator. Aceste celule sînt polimorfonuclearele neutrofile și eozinofile, monocitele, limfocitele și plasmocitele.

Celulele fixe provin din mezenchimul embrionar, avînd o potențialitate multiplă, în sensul că ele poartă informația genetică necesară pentru formarea celulelor mai specializate (osteoblaști, condroblaști, lipoblaști, fibroblaști). Tipurile principale de celule întîlnite în țesutul conjunctiv sînt următoarele:

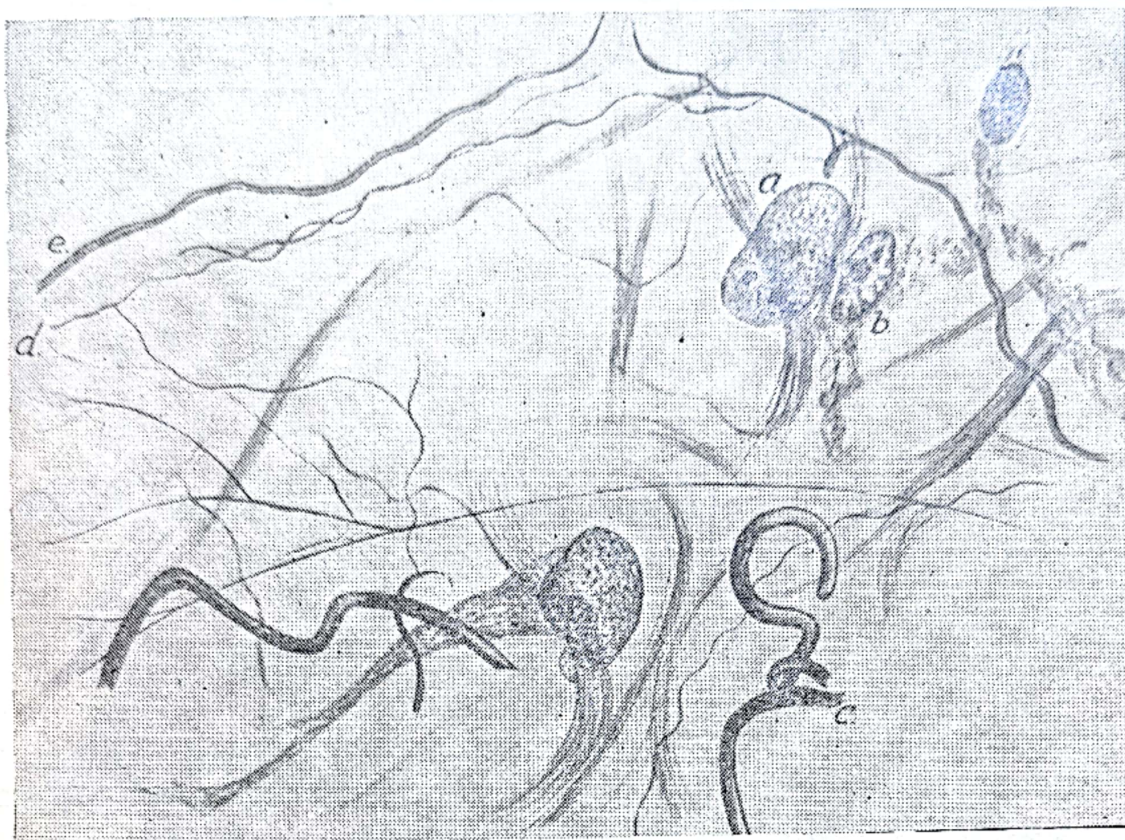


Fig. 1. — Elementele țesutului conjunctiv
(după Maximow)

a — fibroblast ; b — histiocit ; c — collagen ; d — reticulină ; e — elastic.

1. *Celulele conjunctive propriu-zise : fibroblaști și fibrocite.* Fibroblaștii pot fi considerați ca prototipul de celulă a țesutului conjunctiv. Au forme diferite : ovoide, sferice, fusiforme, stelate, turtite. Formele stelate conferă țesutului conjunctiv încă o particularitate distinctivă : prelungirile protoplasmatică ale acestor celule se pot anastomoza între ele, constituind în felul acesta o vastă rețea în tot organismul ; se poate observa pe viu cum ectoplasma trece ca un val lent prin aceste prelungiri.

O bună bucată de vreme rolul fibroblaștilor nu a fost cunoscut, considerându-se că ar fi celule inerte și pasive. În ultimii ani însă, a fost pus în evidență atât rolul metabolic activ al acestor celule, cât și mobilitatea lor. În culturile de fibroblaști se constată apariția colagenului și sinteza hialuronaților.

Studiile la microscopul electronic arată că fibroblaștii au o membrană de 7,5 m μ . Prezența a numeroase vezicule intracitoplasmatică legate de suprafața celulei permite să se considere că în aceste zone este concentrată activitatea enzimatică a fosfatazei alcaline. Numărul mitocondriilor scade cu vârsta, dovedind că activitatea metabolică a ce-

lulelor se reduce la maturitate. Diferite granulații prezente în citoplasmă pot fi considerate ca fiind legate de sinteza collagenului, fapt care poate fi demonstrat prin adăugarea de anticorpi anticolagen în culturile de fibroblaști; rezultatul acestei experiențe este scăderea granulațiilor menționate și a sintezei collagenului (Robbins, Wattson). Alte granulații sînt considerate a fi lizozomi. O zonă golgiană, cu vezicule mici și numeroase, conține substanța fundamentală acumulată înainte de a fi secretată. Ergastoplasma conține numeroși ribosomi pe suprafața externă a membranelor, în această zonă se produce sinteza proteinelor.

O dată cu maturarea, fibroblastul se alungește, devine mai subțire, mai compact, își reduce activitatea metabolică; celula a devenit acum *fibrocit*.

2. *Celulele limfocitiforme* au un nucleu mare și citoplasma redusă, de unde le vine și numele. În țesutul conjunctiv, ele se diferențiază în diverse forme. Aceste celule corespund hemocitoblaștilor și hemohistioblaștilor.

3. *Histiocitele* sînt de formă rotundă sau neregulată cu nucleu excentric. Aceste celule au primit cele mai diferite denumiri (plasmotocite, poliblaști, amibocite, macrofage etc.), datorită faptului că morfologia lor poate fi variabilă, în raport cu funcția pe care o îndeplinesc.

Adesea, histiocitele nu sînt decît fibrocite devenite mobile și cu un rol fiziologic activ; altele, pot proveni din celule limfocitiforme. Ele sînt elementele izolate și mobile ale sistemului reticulohistiocitar. În ceea ce privește transformarea acestor celule în celule endoteliale ale peretelui capilar, nu există încă un acord între cercetători.

După o perioadă fiziologică activă, histiocitele pot reveni la forma de fibroblast.

Histiocitele pătrund în toate interstițiile, au mișcări amiboidale, pot fagocita chiar particule relativ voluminoase, pot acumula lipoizi (în xantomatoze); li se atribuie un rol important în fiziologia tisulară.

4. *Mastocitele (Mastzellen)* (fig. 2), descoperite de Ehrlich, sînt celule mari, rotunde, ovalare sau alungite, și se găsesc mai ales în jurul venelor sanguine și limfatice. Granulațiile acestor celule, colorabile metacromatic cu tionină sau cu albastru de toluidină au o importanță deosebită, deoarece se consideră că sînt formate din *heparină*, inhibitorul nespecific al hialuronidazei. Jorpes a propus să fie denumite *heparinocite*.

Sînt interesate în foarte multe procese fiziologice și patologice. Pe lângă heparină, mastocitele produc histamină și serotonină, substanțe care joacă un rol important în reglarea permeabilității vasculare. Asboe-Hansen crede că mastocitele ar secreta acidul hialuronic.

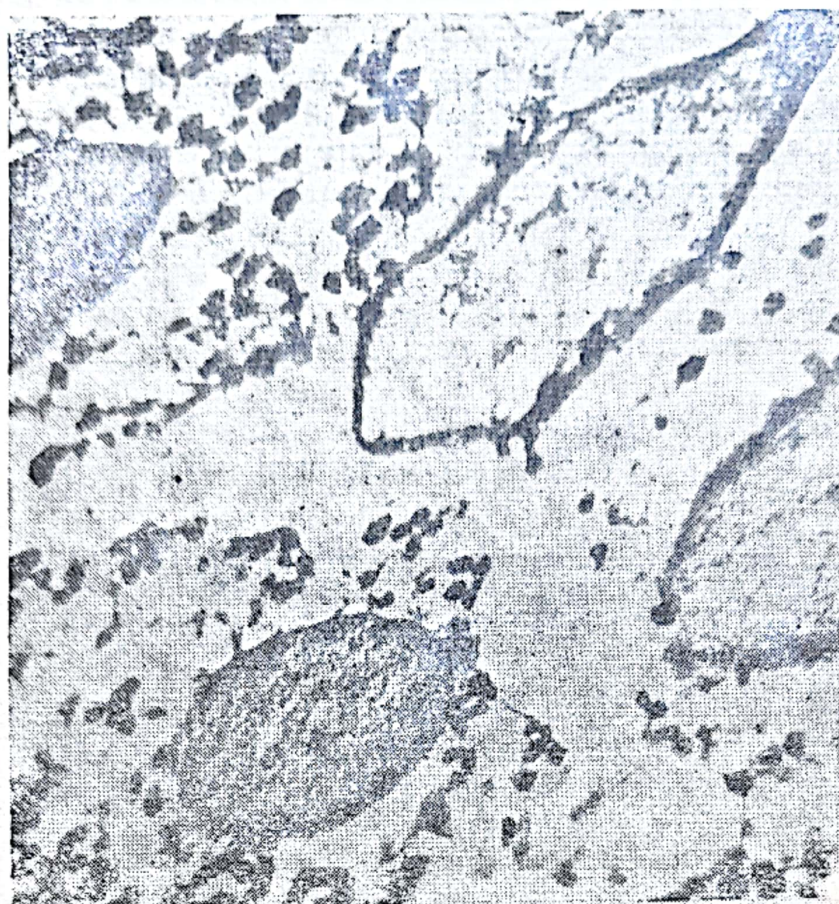


Fig. 2. — Trei mastocite cu granulații normale și un fibroblast

(după Asboe-Hansen)

Se observă deosebirea dintre nuclei. Microfotografie la microscop electronic ($\times 14\ 000$).

5. *Celulele grase interstițiale* (celulele Ciaccio, celulele lipoido-pigmentare etc.) sînt voluminoase, cu granulații brune sau galbene-închis și cu nucleu care conține fier. Ele se găsesc în număr mare în zonele în care au loc fenomene de resorbție a sîngelui sau a țesuturilor degenerate. Este vorba de celule macrofage care au suferit o evoluție specială, datorită produselor de dezintegrare pe care le-au fagocitat.

Celulele mobile ale țesutului conjunctiv au o importanță deosebită în procesele imunitare care stau la baza bolilor de collagen.

1. *Celulele fagocitare* cuprind : polimorfonuclearele neutrofile sau microfagele — celule care se găsesc în prima linie a contactului cu germenii microbieni și substanțele străine — și mononuclearele mari, cu citoplasmă abundentă negranulată, care intervin ceva mai tîrziu în procesul de fagocitoză, ingerînd microfagele omorîte. Se consideră că celulele mononucleare mari (macrofagele) au un rol hotărîtor în elaborarea informației antigenice.

2. *Limfocitele* au un nucleu foarte mare în raport cu citoplasma, care este puțin abundentă și lipsită de granulații. Aceste celule se găsesc într-un număr foarte mare în limfoganglioni, splină și timus. Ele sînt considerate ca purtătoare ale informației genetice în legătură cu sinteza proteinelor. Un alt rol atribuit limfocitelor, ca celule „cu memorie”, este acela de a transporta genocopii ale determinantilor antigenici, pe care le transmit celulelor competente imunologic. Este foarte probabil ca „memoria” imunologică propriu-zisă să fie localizată în precursorii plasmocitelor — limfocitele mari —, care fie că ar stimula formarea de plasmocite, fie că s-ar transforma ele înseși în astfel de celule.

3. *Plasmocitele (Plasmazellen)* au formă sferică, ovoidală sau poliedrică, citoplasmă bazofilă și nucleu excentric, bogat în cromatină dispusă în „spîțe de roată”. Aceste celule, rare în stare normală, se găsesc în număr mare în procesele inflamatoare cronice. Proveniența lor este discutată : după unii, sînt limfocite transformate, după alții provin din transformarea celulei conjunctive obișnuite, adventiceale, periteliale. Citoplasma lor este foarte bogată în acid ribonucleic (ARN), fapt care pledează pentru rolul lor hotărîtor în sinteza globulinelor. Un alt fapt convergent pentru aceeași interpretare este prezența în număr mare a acestor celule în timpul producerii de anticorpi, între numărul plasmocitelor și volumul sintezei globulinelor existînd un raport direct (Fagresaus). Avînd în vedere faptul că plasmocitele nu se reproduc și au o durată de viață de cîteva zile, se poate exclude atribuirea unei capacități de memorare imunitară acestor celule ; ele rămîn însă cu proprietatea de a produce anticorpi.

Alte celule ale țesutului conjunctiv. În afară de celulele conjunctive enumerate, care caracterizează țesutul conjunctiv lax, în general mai există o serie de celule conjunctive care prezintă particularități legate de specificitatea fiziologică a variantei de țesut conjunctiv căreia îi aparțin.

Astfel se pot cita : *cromatocitele* din iris, membrana coroidă a ochiului, *pia mater* și organele senzoriale ; *tenocitele* din tendoane ; *condrocitele* sau *condroblaștii* din țesutul cartilaginos ; *osteocitele* și *osteoblaștii* din țesutul osos (celule conjunctive hipertrofiate, cu caracter epitelioid) ; *celulele adipoase* etc.

Cele mai multe dintre celulele din categoria precedentă sînt *fibroците* care au suferit o serie de transformări prin schimburile metabolice cu substanța fundamentală în care se găsesc. În fiecare categorie de țesut conjunctiv substanța fundamentală are caractere histochimice particulare.

Fără a intra în detalii pentru fiecare din aceste categorii, redăm succint, în continuare unele dintre fenomenele caracteristice din țesutul osos.

În os, substanța fundamentală, devenită osoasă, conține celule conjunctive (fibrocite) care se micșorează, devin retractate, zbîrcite, generînd celulele osoase propriu-zise sau *osteocitele*. Cînd metabolismul celulelor osoase devine mai activ, substanța osoasă tinde să dispară, ca și cum ar exista un antagonism între starea celulară și aceea a substanței osoase. În asemenea împrejurări s-ar părea că substanța osoasă se întoarce la starea de țesut conjunctiv obișnuit, neosos. Aceste celule active capătă aspectul osteoblaștilor, despre care s-a vorbit (232).

Am menționat acest exemplu, pe de o parte, pentru a arăta interdependența dintre substanța fundamentală și celulele conjunctive și, pe de alta, pentru a sublinia un fenomen important pentru interpretarea patologiei osului.

Dispozitivele fibrilare ale țesutului conjunctiv

Fibrele țesutului conjunctiv se împart în *fibre colagene, elastice și reticulare*.

Fibrele colagene

Proprietăți fizico-chimice generale. Fibrele colagene sînt cele mai abundente, reprezentînd cea mai însemnată componentă a țesutului conjunctiv. În organism se găsesc cantități considerabile de fibre colagene, grupate în mănunchiuri de grosimi diferite. La mamifere, aproximativ o treime din masa totală a proteinelor o constituie collagenul.

Primele cunoștințe în legătură cu constituția acestor fibre s-au referit la faptul că prin hidroliză, substanța proteică din care sînt formate dă gelatina.

Microscopul arată că fibrele colagene sînt constituite din mănunchiuri de fibrile. În mănunchiuri mari, collagenul nu este extensibil. Încălzit la 60° , se contractă pînă la un sfert din dimensiunea inițială și devine elastic, deoarece prin extindere, poate reveni la lungimea de la început, retractîndu-se după încetarea tracțiunii. Prin răcirea fibrelor încălzite se ajunge la lungimea naturală, dar acum elasticitatea este crescută.

Fibrele colagene rezistă digestiei triptice, dar sînt digerate de pepsină și dizolvate de acizi slabi. Ele sînt digerate, de asemenea, de filtratele din culturile anumitor bacterii. Această din urmă proprietate merită să fie subliniată și reținută, deoarece dă un prim indiciu asupra modificărilor fibrelor colagene sub acțiunea toxinelor microbiene.

Structura chimică a collagenului. În ultimii ani s-au făcut progrese însemnate în cunoașterea structurii chimice a fibrelor de collagen. În ansamblu, collagenul este o scleroproteină care se colorează

cu eozină în trandafiriu și cu albastrul de metil (metoda Mallory, la reacția Schiff cu acid periodic fibrele colagene apar slab pozitive; după impregnare cu argint, apar în roșu-cafeniu închis.

Fiecare macromoleculă de collagen este compusă din 3 lanțuri de aminoacizi, dispuse helicoidal în jurul unei axe comune. În compoziția fibrei intră, de asemenea, o cantitate redusă de hidrați de carbon. Dintre cele 3 lanțuri de acizi aminați, unul are o compoziție și un rol diferit față de ceilalți doi; aproximativ o treime dintre aminoacizii acestui lanț este formată din glicină, avînd rolul de a lega laolaltă cei 3 constituenți helicoidali. Aproximativ 20% din molecula de collagen este formată din hidroxiprolină, prolină și hidroxilizină. Fiecare dintre lanțurile macromoleculei de collagen are următoarele secvențe de aminoacizi: glicină-prolină-hidroxiprolină și glicină-prolină-alanină.

Ultrastructura collagenului. Fibrele colagene vizibile cu microscopul optic, cu grosime de 5—20 μ m sînt de fapt fascicule de fibre cu diametrul de 0,3 μ m. La rîndul lor, aceste fibrile sînt formate din altele și mai subțiri; microscopul polarizant, metoda difracției prin raze X și microscopul electronic au arătat că fibrilele colagene sînt formate din fibrile și mai fine — protofibrile —, al căror diametru variază între 50 și 100 Å (fig. 3).

Cu ajutorul microscopului electronic s-a observat că protofibrilele se adună în fibrile paralele. Adeziunea lor este variabilă: slabă, în țesutul conjunctiv lax, și puternică, în tendon.

Cercetările bazate pe mijloacele arătate mai sus au pus în evidență faptul că protofibrilele sînt formate din macromolecule polipeptidice, dispuse în lanțuri liniare lungi, cu diametrul transversal de 10 Å în timp ce protofibrilele au diametrul de 100—200 Å.

Nu se cunoaște pînă acum mecanismul prin care macromoleculele de collagen sînt dispuse în fibrile. Se consideră că sinteza fibrilelor co-

lagene este dirijată de enzime care acționează asupra microproteinelor din substanța fundamentală, în care se găsesc primii precursori ai collagenului. Extractele din collagen cu sare neutră conțin o fracțiune care,

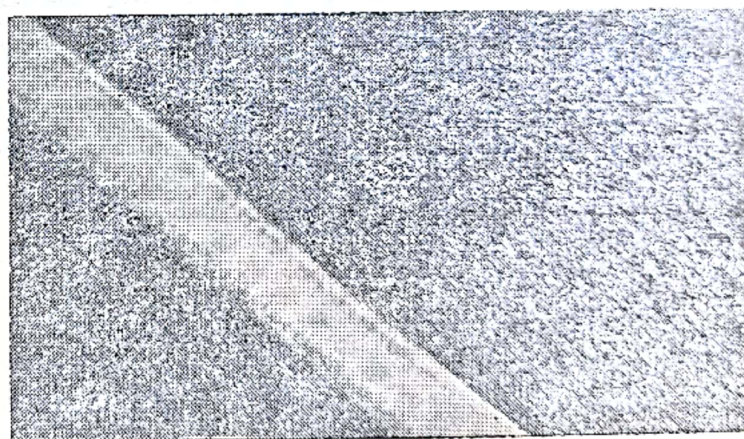


Fig. 3. — Fibră collagenă din tendonul lui Ahile cu periodicitate de 640 Å. Microfotografie la microscop electronic (aur-paladiu) ($\times 68\,000$).

încălzită la 37° , dă un material cu periodicitatea caracteristică de 640 Å, a fibrei adulte. Acest extract este considerat ca primul precursor al collagenului și denumit *tropocolagen*. Fibrilele primitive de tropocolagen au lungimea de 220—310 mμ și grosimea de 1,35—1,50 mμ, greutatea lor moleculară fiind de aproximativ 360 000.

Periodicitatea fibrilelor colagene. Cu ajutorul microscopului electronic și al diafractogramelor au fost puse în evidență striatii transversale în fibrile și protofibrile. Periodicitatea acestor striatii este de circa 640 Å. Ele sînt determinate de alternanța unei bande întunecate cu una clară. Părțile întunecate conțin mai multă proteină și fixează o cantitate mai mare de atomi grei.

Cînd fibrilele colagene sînt supuse unei întinderi puternice, microscopul electronic arată o alungire localizată exclusiv la segmentele clare ale striatiilor transversale. Alungirea fibrilelor poate fi considerabilă (6 000 Å). Uneori, pot apărea și benzi subsidiare, care se repetă la 210 Å. Distanța striatiilor crește cu vîrsta și în anumite condiții patologice (953 Å, în cancer).

Legăturile interfibrilare. Fibrilele colagene au două feluri de legături : în axul longitudinal și laterale.

Prima categorie de legături, care unesc între ele resturile de aminoacizi, sînt legături de valență, legături chimice (săruri sau esteri). Astfel de legături sînt foarte puternice : ruperea lor necesită o cheltuială importantă de energie mecanică (50 kg/mm^2), sau chimică-enzimatică.

Legăturile laterale sînt mai mult legături de coeziune, temporare, ușor de desfăcut. Natura acestor legături determină funcționarea mecanică a sistemului fibrilelor de collagen și explică posibilitatea deplasărilor, a alunecărilor fibrilelor colagene în diferite împrejurări. O tracțiune axială va permite întinderea în lungime a elementelor fibrilare, după cum acumularea de apă sau alte substanțe între fibrile duce la depărtarea fibrilelor unele de altele, la desfacerea legăturilor laterale de coeziune.

O serie de progrese în cunoașterea legăturilor fibrilare și a importanței acestora au fost determinate de necesitățile practice ale industriei. Chimistii din industria tăbăcăriei au studiat, ani îndelungați, structura dermului și acțiunea factorilor de taninizare. Experiența și unele dintre concluziile acestor tehnicieni au adus foloase biologilor și medicilor. Tăbăcirea reprezintă tocmai crearea unor legături stabile, puternice, între legăturile laterale ale structurilor fibrilare, cu ajutorul unor substanțe chimice. Consecutiv, se obține o creștere a rezistenței mecanice și chimice a collagenului. Fenomenul opus tăbăcitului este desfacerea legăturilor fibrilare. Prin fierbere se ajunge la o astfel de desfacere : collagenul se transformă în gelatină. Termenul de collagen —

care înseamnă producător de clei — vine tocmai de la această proprietate a fibrelor. Colagenul unor specii de pești este de mult cunoscut și folosit în industrie.

Plecînd de la aceste experiențe, cercetătorii domeniului medical încearcă — unii experimental și alții chiar în clinică — să intervină fie pentru întărirea legăturilor între fibrele colagene, fie pentru relaxarea, desfacerea, acestor legături. Obiectivul acestor cercetători este de a interveni activ în evoluția proceselor de cicatrizare, de reparație, de dirijare a fenomenelor de scleroză, fibroză etc.

În capitolele care vor urma vor fi expuse, într-o oarecare măsură sistematic, unele dintre aceste lucrări.

Varietățile principale ale fibrelor de collagen. În organism au fost descrise trei varietăți de fibre colagene :

1. Prima varietate are caracterele structurale sus-arătate.

2. Orekhovici și colaboratorii săi (214) au izolat, prin dializa pielii cu un extract de acid citric, o substanță pe care au denumit-o *procolagen*.

Privit la microscopul electronic, acest material conține fibre colagene normale cu o periodicitate de 640 Å și fibre cu o spațiere foarte mare, de 2 000—3 000 Å.

Purificarea acestei varietăți de collagen face imposibilă transformarea fibrilară. Se socotește că acest fapt este datorit îndepărtării, prin purificare, a glicoproteinei. Dacă se adaugă collagenului purificat glicoproteine, se obțin prin variații de pH, fibre cu spațiere normală sau spațiere foarte lungă.

3. Schmitt ș.a. au descris o a treia formă de collagen, de tip polarizat asimetric, cu spațiere lungă, care poate fi precipitat din soluțiile de collagen, prin acțiunea acidului adenozintrifosforic.

Cele trei forme structurale de collagen sînt interconvertibile în condiții adecvate.

Fibrele elastice

Natura acestor fibre este încă puțin lămurită. Substanța elastică sau elastina, din care sînt făcute aceste fibre, a început să fie cunoscută abia în timpul din urmă.

Structura chimică. Substanța elastică are la bază un polipeptid — elastina —, care posedă în cantități mari glicină, alanină, valină și sulf. În comparație cu collagenul, fibrele elastice au mai puțină arginină, histidină și lizină și mai multă leucină și valină. Elastina este insolubilă în apă, alcool, eter și nu este atacată de alcalii și acizi, nici la cald. Rezistă la acțiunea fermentilor proteolitici digestivi și autolitici. În procesele de distrucție tisulară fibrele elastice rezistă cel mai

îndelungat. Cu vîrsta, se modifică, suferind impregnări calcare și feruginoase.

Proprietăți fizice și histologice. Proprietatea fundamentală a acestor fibre este elasticitatea. Această proprietate se exercită însă și mai mult la tracțiune și este mai puțin evidentă la comprimări. Fibrele elastice, care se văd cu microscopul obișnuit, sînt formate din fibrile cu diametrul de 70 Å ; fibrele sînt anastomozate între ele, ceea ce nu se întîmplă cu fibrele colagene, și au o culoare galbenă ca de chihlimbar.

Substanța elastică se găsește în vasele sanguine sub formă de lame, formînd limitantele elastice între tunicile vaselor. Se consideră că aceste lame sînt alcătuite prin fuzionarea fibrelor. Celulele musculare netede par să se insereze pe aceste membrane.

Difracția prin raze X arată că moleculele substanței elastice nu au nici un fel de orientare, fenomen care se observă și în structura cauciucului și care explică, probabil, proprietățile lor de elasticitate. Cercetîndu-se prin metoda amintită fibrele întinse, se observă alternanțe între arii pozitive de refringență, în care ar exista o orientare moleculară, și alte porțiuni, în care nu se găsește nici o orientare. Această alternanță între lanțuri lungi moleculare orientate și lanțuri lungi moleculare dezorientate apare ca un caracter specific al structurii proteinelor înzestrate cu proprietăți elastice.

Cercetări recente arată că țesutul elastic este format din două componente : *fibrile*, care se ramifică și o *matrice amorfă*. Aceste două elemente variază ca proporție în funcție de tipul de țesut elastic.

Din punct de vedere chimic, atît fibrele, cît și matricea au un conținut variat în polizaharide sulfurice în combinație cu o proteină. Matricea ar avea un conținut mai bogat în polizaharide. Enzima pancreatică, *elastaza* distruge țesutul elastic, acționînd asupra substratului mucopolizaharidic care îmbracă elastina.

Fibrele reticulare

Aceste fibre sînt formate dintr-o scleroproteină — reticulina — și se află răspîndite în tot organismul.

Structura chimică. Pentru a fi diferențiată de collagen, natura reticulinei a fost multă vreme cercetată, tocmai din cauza dificultății de a obține reticulină fără collagen (247).

Reticulina este o scleroproteină ; cuprinde sulf și fosfor și dă reacția biuretului și reacția xantoproteică. Rezistă fermentilor proteolitici și nu dă gelatină prin fierbere. După ultimele cercetări, reticulina are un conținut în hidrați de carbon, mult mai bogat decît collagenul (247).

Reticulina ar reprezenta, după Orekhovici, care i-a dat numele de precolagen, un stadiu premergător collagenului.

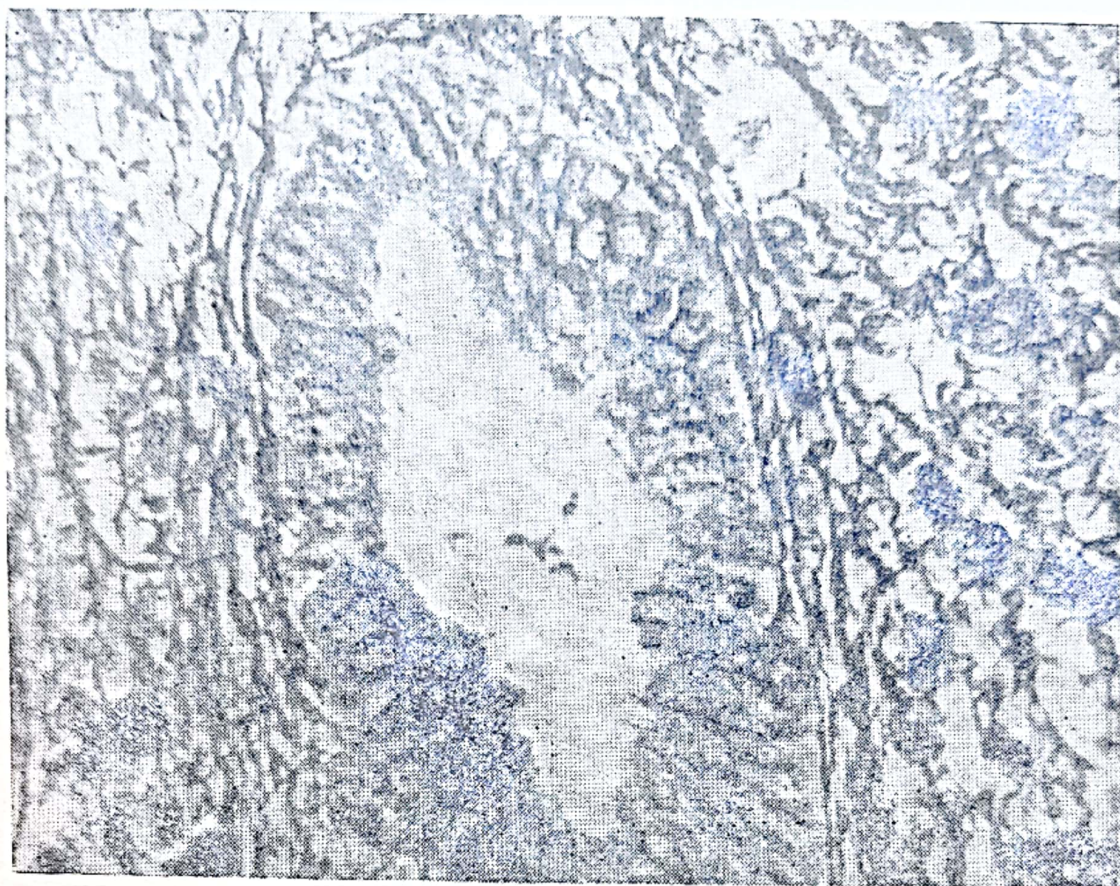


Fig. 4. — Reticulină. Impregnare Gömöri. Rețea periglandulară de reticulină.

Proprietățile histologice și tinctoriale. Impregnațiile specifice pot diferenția reticulina (colorație neagră) de collagen (colorație brună) (fig. 4).

Fibrilele de reticulină, deosebit de fine, formează rețele cu ochiuri de diferite mărimi și, uneori, cu o remarcabilă rezistență. În stări patologice se observă tendința la rupere a fibrelor de reticulină (edeme) sau de hipertrofie (atrofii ale organelor).

În ultima vreme, fibrilele reticulare au fost examinate la microscopul electronic și prin metoda difracției cu raze X. Conform observațiilor făcute, reticulina ar fi compusă dintr-o rețea de fibre foarte fine, fără nici o orientare. Diametrul acestor fibrile este de 640 Å. Rețeaua de fibrile este așezată pe o membrană care pare să fie constituită din mucopolizaharide și collagen nefibrilar, probabil orientat numai parțial.



Ultima componentă a țesutului conjunctiv, substanța fundamentală, dată fiind deosebita ei importanță, face obiectul unui capitol separat.

Rezumat

Țesutul conjunctiv este format din trei grupuri de elemente : celule, substanță fundamentală și fibre. Între elementele celulare, mai importante sînt fibrocitele și fibroblaștii, celulele limfocitiforme, histiocitele, mastocitele, plasmocitele și celulele grase, la care se adaugă celulele mobile care se găsesc în substanța fundamentală cum sînt : celulele fagocitare, limfocitele și plasmocitele. Se mai găsesc celule conjunctive cu particularități tisulare funcționale : cromatocite, tenocite, osteocite, osteoblaști etc. Fibrele țesutului conjunctiv sînt : colagene, elastice și reticulare. Cele mai bine studiate pînă acum și care au o importanță deosebită în colagenoze sînt fibrele colagene.

O importanță deosebită o au „celulele mobile“ din țesutul conjunctiv (celulele fagocitare, limfocitele și plasmocitele) implicate în procesele imunitare care stau la baza bolilor de collagen.

II. Substanța fundamentală

Această componentă a țesutului conjunctiv are un rol predominant în colagenoze.

Substanța fundamentală poate fi concepută ca o matrice amorfă extracelulară și extrafibrilară. Structura ei chimică ca și starea ei de agregare moleculară, diferă de la un țesut la altul și variază în mod fiziologic și patologic.

Substanța fundamentală are în compoziția ei săruri, proteine, electroliți, mucoproteine, mucopolizaharide și alte substanțe. În raport cu țesutul și în raport cu starea acestuia, toate aceste elemente se află în stadii variate de interacțiune. Tocmai din gradul diferit de interacțiune a elementelor substanței fundamentale reies nu numai funcțiile normale și complexe pe care ea le îndeplinește, dar totodată și gama foarte variată a bolilor de colagen.

Dintre elementele constitutive ale substanței fundamentale, cel mai mult studiate în ultimii ani au fost complexe mucoproteino-polizaharidice. Studiul acestor complexe s-a făcut atât pe cale histochimică, cât și prin tehnici de biochimie.

Trebuie să fie subliniat faptul că, în colagenoze, fenomenele determinante se petrec în substanța fundamentală, și nu în fibrele de colagen. Abia în ultima fază a procesului patologic, fibrele colagene ajung să domine tabloul lezional. Nu putem fi de acord însă cu cei care susțin că, de fapt, în colagenoze, fibrele colagene nu sînt atinse, ci numai substanța fundamentală. O asemenea afirmație poate reprezenta un exces de căutare de paradoxuri. Mai potrivit ar fi să se spună că în colagenoze, *inițial* nu apar modificări ale fibrelor colagene, ci ale substanței fundamentale. Examenul histologic și histochimic dovedesc participarea determinantă și a componentei colagene în acest grup de boli.

După unii cercetători, substanța fundamentală ar fi o substanță chimică uniformă, în timp ce alții o omologhează cu fluidul extracelular.

În linii generale, componentele substanței fundamentale sînt de două feluri : elemente caracteristice acesteia — sau *stabile* — și *variabile*, adică elemente în trecere din circulație către celulele parenchimatoase.

Substanța fundamentală poate fi considerată ca avînd în compoziția sa elemente care provin, în mare parte, din plasma sanguină. Spre deosebire însă de plasmă, substanța fundamentală conține o mare cantitate de mucopolizaharide și glicoproteine, formînd *un complex proteino-mucopolizaharidic*. Acest complex prezintă, în anumite împrejurări, grade variabile de polimerizare.

În mod obișnuit, substanța fundamentală are consistență de gel, cu oarecare variații topografice : consistența ei este crescută în membrana bazală și mai redusă în spațiile interfibrilare.

Compoziția substanței fundamentale imprimă caracterul, specificitatea, țesutului conjunctiv. De la peretele vascular la tendoane și de la cartilaj la os, țesutul conjunctiv din toate aceste părți ale organismului este în principal definit de compoziția caracteristică, diferențiată, a substanței fundamentale. Celulele conjunctive din aceste țesuturi vor suferi influența transformatoare a mediului în care se găsesc, cu alte cuvinte a substanței fundamentale.

Constituția biochimică a substanței fundamentale

Pentru a se putea înțelege mai lesne compoziția chimică a substanței fundamentale, ca și pentru a putea face o legătură între modificările biochimice ale acesteia și fiziopatologie, vom analiza compoziția acestei substanțe și multiplele „varietăți” de substanță fundamentală a diferitelor țesuturi (cartilaj, os etc.).

Substanța fundamentală, în general, conține apă, săruri, metaboliți — care sînt elementele variabile — alături de mucopolizaharide și proteine — care sînt elementele relativ stabile.

A. Elementele variabile ale substanței fundamentale

Fluidul interstițial vine în contact cu toate celulele organismului, aflîndu-se în continuitate cu sistemul limfatic și conținînd o cantitate limitată de proteine și metaboliți (aminoacizi, zaharuri, lipide, hormoni și electroliți, mai ales sodiu și clor, și o cantitate mică de potasiu. Numărul important de molecule mari, ca polipeptidele și polizaharidele, conținute de fluidul interstițial conferă acestuia proprietățile unei suspensii coloidale.

Deoarece substanța fundamentală se suprapune în bună măsură *compartimentului interstițial*, care împreună cu compartimentul vascular formează *sectorul sau spațiul extracelular*, se înțelege că în compoziția sa se vor înregistra, cu fidelitate, variațiile considerabile ale spațiului extracelular.

Este lesne de înțeles că *modificările apei și ale electroliților* substanței fundamentale vor avea loc în raport cu modificările acestor elemente în plasmă sau în celule. Fără a intra în amănunte, vom aminti numai că, în această privință, operează legile lui Pfeiffer. De pildă, apa va trece din sectorul unde concentrația electrolică este mai mică, deci diluția mai mare, către sectorul unde concentrația electrolică este mai mare.

În afară de apa și electroliții proveniți din compartimentul plasmatic sau din sectorul celular, prin mecanismul amintit, substanța fundamentală va conține, în proporții variabile, metaboliții țesuturilor cu care este în contact.

Deși schimburile de apă și electroliți, precum și de cataboliți au importanța lor în fiziopatologia țesutului conjunctiv, rolul hotărâtor în colagenoze îl joacă, totuși, modificările elementelor relativ stabile, asupra cărora ne vom opri mai mult.

B. Elementele relativ stabile ale substanței fundamentale

Mucopolizaharidele sînt polizaharide, adică polimeri ai hexozelor. În moleculele complexe ale acestor polizaharide intră amine ale glucozei și galactozei (*glucozamine* și *galactozamine*). Ele conțin de asemenea și un alt derivat al glucozei — *acidul glicuronic* —, a cărui sinteză se produce, probabil, în ficat sub influența unui factor termotabil aflat la nivelul acestui organ.

Mucopolizaharidele substanței fundamentale se formează ca rezultat al activității metabolice a celulelor conjunctive (fibroblaști și mastocite). Asupra acestei probleme se va reveni.

Polizaharidele se combină cu proteinele, dînd macromolecule a căror greutate moleculară se ridică de la 200 000 la mai multe milioane. Structura acestor macromolecule este încă puțin cunoscută. S-a constatat o asemănare între combinațiile de mucopolizaharide-proteine din substanța fundamentală și complexe hidrocarbonat-proteină care alcătuiesc enzimele, hormonii, antigenele etc.

Mucopolizaharidele puțin polimerizate sînt solubile în apă și devin insolubile cînd sînt mult polimerizate.

Dintre mucopolizaharidele cu proprietățile generale arătate, au fost identificate două elemente care prezintă o importanță deosebită: *acidul hialuronic* și *acidul condroitinsulfuric*.

Legătura dintre acidul hialuronic și proteine este mai puțin stabilă decât legătura acidului condroitinsulfuric cu proteinele. Acidul hialuronic ar fi secretat de mastocite (10).

a) Acidul hialuronic este un compus format, în părți echimoleculare, din acid glicuronic și N-acetilglucozamină. A fost izolat din cordonul ombilical, din corpul vitros, din lichidul sinovial, din piele, din capsula unor bacterii (streptococ), din învelișul ovulului și din tumorile mezenchimatoase.

Acidul hialuronic din cordonul ombilical are o greutate moleculară de aproximativ 800 000 (256); cel din streptococul hemolitic are o greutate moleculară și mai mare. El constituie, împreună cu proteinele, componenta mucoasă a substanței fundamentale. Acolo unde substanța fundamentală este bogată în acid hialuronic, conținutul în apă este mai mare. Țesutul conjunctiv lax conține, de pildă, mai mult acid hialuronic. În general, în diferitele tipuri de țesut conjunctiv există cel puțin două sau trei forme de mucopolizaharide. Numai lichidul sinovial și corpul vitros conțin un singur mucopolizaharid — acidul hialuronic.

Se poate spune că acidul hialuronic are funcția de a lega apa, de a fi un lubrifiant și de a amortiza șocurile.

b) *Acidul condroitinsulfuric* se deosebește ca structură chimică de acidul hialuronic, fiind compus din acid glicuronic și condrozamină, care este un aminoderivat al galactozei (o galactozamină). Acidul condroitinsulfuric se găsește ca ester sulfatat în diverse părți ale organismului: cartilaje, derm, tendoane, pereții vaselor, valvulele cardiace, cordonul ombilical etc.

Compușii acidului condroitinsulfuric se găsesc sub forma a trei fracțiuni:

— *Condroitinsulfatul A* se găsește în special în cartilajul hialin. A fost remarcat și în condrosarcomul uman și în cornee (Meyer). Dintre cartilaje, cele mai bogate în fracțiunea A sînt cartilajele traheei și ale septului nazal. Greutatea moleculară a acestui compus este de aproximativ 260 000. Hialuronidaza testiculară și alte hialuronidaze de origine animală hidrolizează condroitinsulfatul A, rupînd legăturile hexozaminice (9).

— *Condroitinsulfatul B* are o putere rotatorie mai mare decât precedentul. Se găsește în tendoane, în valvulele cardiace, în aortă, în pielea unor animale (vițel, porc, șoarece, iepure). Există, probabil, și în pielea umană și se află în cantitate crescută în țesutul cutanat mixedematos. În piele condroitinsulfatul B se găsește împreună cu acidul hialuronic. Hialuronidaza testiculară nu hidrolizează această fracțiune.

— Condroitinsulfatul C este digerat, ca și fracțiunea A, de hialuronidaza testiculară, dar rezistă hialuronidazei pneumococice. Se găsește în cordonul ombilical, tendoane, valvulele cardiace și aortă. Are o putere rotatorie mai mică decât aceea a fracțiunii A. În cartilajul hialin, fracțiunea C intră în proporție de $1/4$ față de cele $3/4$ ale fracțiunii A. Are o greutate moleculară mai mică decât această fracțiune. Din nucleii pulpoși a fost izolată o substanță care este, probabil, fracțiunea C.

Se presupune că există o legătură strânsă între elementele fibrilare ale țesutului conjunctiv și condroitinsulfați (54).

În general, condroitinsulfații nu leagă apa și se găsesc în țesuturile care, în mod normal, sînt deshidratate.

c) *Heparitinsulfatul* este un polimer identificat în heparină, în peretele aortic și în amiloid. Se consideră a fi un metabolit intermediar în sinteza heparinei.

Dintre compușii mucopolizaharidici descriși, cei mai bine cunoscuți și cei principali sînt acidul hialuronic și acidul condroitinsulfuric; se acordă însă din ce în ce mai multă importanță și heparinei.

Proteinele necolagene. Aceste componente ale substanței fundamentale se găsesc fie în stare liberă, fie combinate cu mucopolizaharidele. Proteinele sînt solubile în apă și conțin aminoacizi aromatici (triptofan și tirozină).

Nu există încă date lămuritoare în ceea ce privește felul în care se face legătura proteinelor cu mucopolizaharidele.

Date de fiziologie asupra substanței fundamentale

Polimerizare și depolimerizare

Lanțurile polimere ale compușilor substanței fundamentale, cu o puternică încărcătură electrică negativă, au o mare afinitate pentru cationi și moleculele de apă. Este foarte posibil ca aceste lanțuri să aibă un rol deosebit în metabolismul ionilor anorganici și al apei. Se presupune că o modificare în concentrația sau dimensiunile moleculare ale mucopolizaharidelor și proteinelor substanței fundamentale poate să aibă o mare însemnătate în modificarea capacității țesutului conjunctiv de a lega și sărurile. Se conturează astfel proprietatea pe care o are substanța fundamentală de a acționa ca o barieră selectivă între circulația sanguină, de o parte, și celulele parenchimotoase, de alta. Această funcție a substanței fundamentale este legată de capacitatea mucopolizaharidelor de a se polimeriza și depolimeriza.

Moleculele mari de mucopolizaharide au capacitatea de a se uni între ele (*polimerizare*) sau de a se desface în molecule mai mici (*depo-*

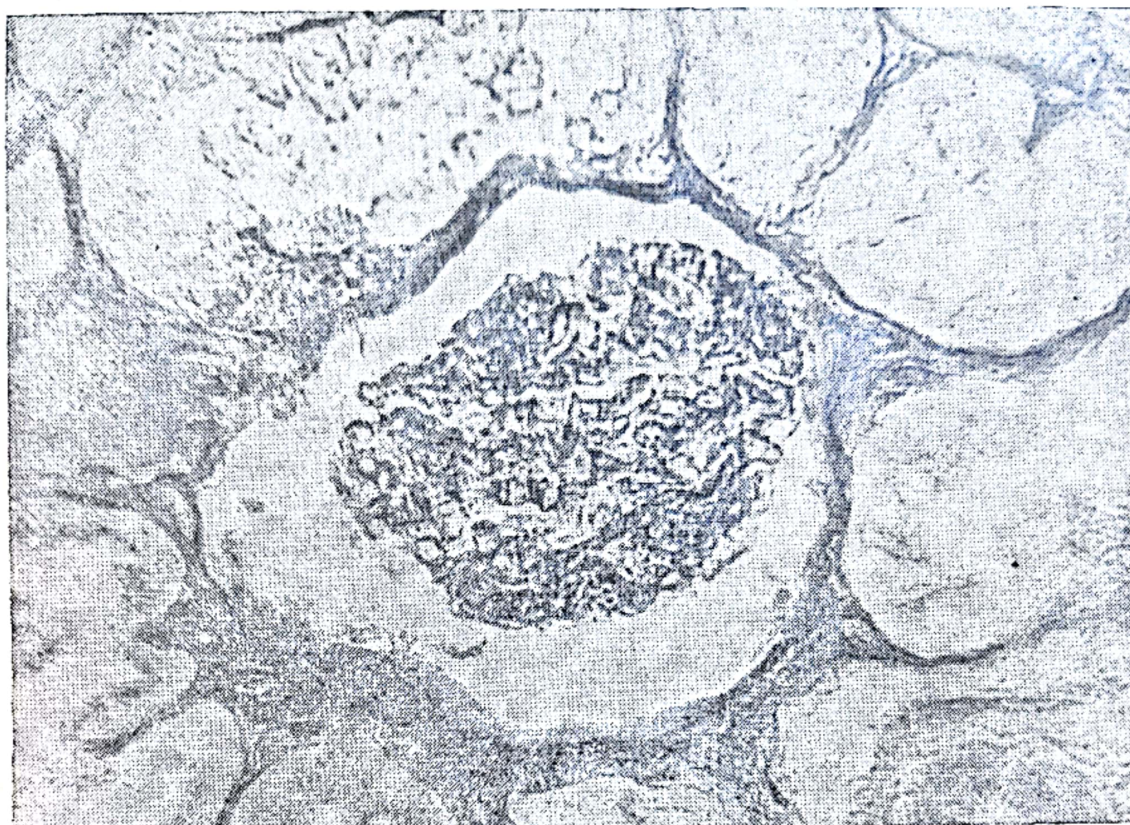


Fig. 5. — Rinichi. Colorație Hotchkiss-MacManus. Glomerul cu edem subcapsular masiv. Îngroșarea membranelor bazale mucopolizaharidice (ob. 7; oc. 10).

limerizare). Gradul de polimerizare este determinant pentru vîscozitatea substanței fundamentale: o *polimerizare mărită a mucopolizaharidelor va avea ca urmare o creștere a vîscozității substanței fundamentale și, invers, o polimerizare scăzută (depolimerizare) va fi urmată de o scădere a vîscozității substanței fundamentale.*

Vîscozitatea, care poate fi măsurată, permite să se stabilească gradul de polimerizare a substanței fundamentale.

Depolimerizarea imprimă tendința trecerii substanței fundamentale de la starea de gel la starea de sol. Dacă polimerizarea este intensă, fragmente mici de substanță fundamentală vor putea trece prin peretele capilar, pătrunzînd în sînge, unde vor fi descoperite sub formă de mucoproteine. Datorită acestei proprietăți se poate determina, și pe această cale, gradul de depolimerizare a substanței fundamentale (fig. 5).

Procese de polimerizare și depolimerizare a mucopolizaharidelor sînt determinate de diferite enzime, în special de *hialuronidaza* adusă pe cale sanguină sau formată *in situ* de celulele țesutului conjunctiv.

În mod normal, substanța fundamentală nu conține apă liberă. De aceea, prin puncție tisulară nu se poate aspira nici un fel de lichid

care să aparțină substanței fundamentale. După acțiunea hialuronidazei, însă, se poate extrage lichid prin puncție, substanța fundamentală trecând din starea de gel în starea de sol.

Un rol important în procesele de polimerizare și de depolimerizare îl au hormonii (corticosuprarenali și sexuali), vitamina C etc. Asupra rolului acestor substanțe se va reveni mai amănunțit în capitole separate.

Rolul mecanic al substanței fundamentale

Proprietățile mecanice ale substanței fundamentale depind de starea ei de vâscozitate. Este lesne de înțeles că vâscozitatea, consistența crescută a acestei substanțe, va face ca structurile fibrilare să reziste mai bine la acțiunile mecanice. O astfel de situație este caracteristică pentru cartilaje, în care predomină condroitinsulfatii. Datorită acestei vâscozități crescute, presiunile și șocurile mecanice sînt absorbite, iar fibrele colagene se pot dispune „stabil” în sensul forțelor exercitate, realizînd o structură analogă celei a betonului armat.

Scăderea vâscozității substanței fundamentale face ca absorbția presiunilor mecanice să nu mai fie posibilă.

Raporturile dintre substanța fundamentală și fibrele colagene

Examenul țesutului conjunctiv a dus la concluzia că între substanța fundamentală și fibrele de collagen se află o peliculă lichidă. Astfel s-a născut noțiunea de *zonă perifibrilară* sau *spațiu de difuziune perifibrilar*, care capătă o deosebită semnificație fiziologică (233).

Existența acestei zone explică posibilitatea de mișcare a fibrelor de collagen într-o substanță fundamentală densă. În cartilaj, deși matricea fundamentală este foarte densă, fibrele colagene funcționează activ. Dacă aderența fibrelor la matrice ar fi totală, rigidă, mișcările lor nu ar fi posibile.

Un alt fenomen care reiese din descoperirea zonei perifibrilare este posibilitatea fenomenelor de difuziune la nivelul țesuturilor conjunctive dense. Cartilajul, de pildă, este hrănit prin difuziunea ionilor de-a lungul spațiilor perifibrilare. În același mod se poate presupune că se hrănesc și celulele nervoase, datorită conducerii substanțelor nutritive de-a lungul neurofibrilelor (231).

Deci, fibrele colagene nu au numai un rol mecanic. Ele au și un rol important în formarea spațiilor de difuziune, adică în transporturile de substanță.

În afară de zonele perifibrilare se mai găsesc și alte porțiuni din substanța fundamentală în care vîscozitatea este scăzută. Este vorba de un fel de lacune fără endoteliu.

Prin aceste două zone amintite, țesutul conjunctiv poate fi străbătut nu numai de electroliți, ci și de celulele conjunctive pe cale de migrație, de leucocite (în procesele inflamatoare), de capilare și limfaticile neoformate. Dimpotrivă, părțile condensate ale substanței fundamentale se opun migrării lichidelor și celulelor.

Permeabilitatea pentru lichide și celule variază în funcție de poziția substanței fundamentale : unele vor fi caracteristicile permeabilității în cartilaje sau oase și altele în țesutul celular subcutanat.

Compartimentul interstițial sau extravascular

Studierea raporturilor dintre substanța fundamentală și fibrele colagene aduce prețioase contribuții la lămurirea noțiunii de compartiment hidric interstițial sau extravascular.

S-a pus întrebarea : care este soarta lichidului care trece în țesuturi prin peretele vascular ?

Din datele pe care le avem pînă azi se poate spune că trecerea lichidelor prin peretele capilar poate duce la încărcarea compartimentului interstițial în două moduri :

1. Prima alternativă este *scăderea vîscozității substanței fundamentale* a țesutului conjunctiv, în cazul cînd a intervenit un proces de depolimerizare sau de hidroliză a constituenților ei mucopolizaharidici.

O asemenea încărcare a sectorului interstițial are loc în procesele în care permeabilitatea capilară este crescută, la baza depolimerizării mucopolizaharidelor substanței fundamentale stînd factorii de difuziune de tipul hialuronidazei. Cu alte cuvinte, acest fenomen este caracteristic proceselor inflamatoare acute sau cronice, locale sau generale.

2. A doua alternativă o constituie *pătrunderea lichidelor în spațiul dintre fibrele colagene și substanța fundamentală*, adică în *spațiul de difuziune perifibrilar*. O astfel de încărcare exagerată a compartimentului interstițial se găsește în mod obișnuit, în edemele neinflamatoare. Pe această cale circulă, către celule, electroliții și substanțele nutritive care străbat peretele capilar și tot pe aici se întorc metaboliții către torrentul sanguin. Mijloacele moderne de investigație (microscopul electronic, metoda difracției cu raze X etc.) au pus în evidență existența acestor spații fibrilare cu un diametru de 0,1—0,5 μ în jurul fibrelor colagene. Numărul foarte mare de fibrile răspîndite în tot organismul

(zeci de miliarde) ne oferă o idee despre cantitatea enormă de lichid care poate fi vehiculat, în permanență, pe calea spațiilor perifibrilare.

Pe baza existenței acestor două mecanisme se poate face distincția între încărcarea sectorului interstițial din procesele inflamatoare și între tulburările de repartiție a apei și electroliților pe baze hidrodinamice sau biochimice.

Considerarea celor două alternative explică de ce nu se poate pune în evidență apa prin procedee de absorbție mecanică, oricât de intensă ar fi depolimerizarea unui țesut conjunctiv. În schimb, clinicienii știu, de multă vreme, că din edemele țesutului celular subcutanat se poate evacua o mare cantitate de apă prin înțepături drenate cu tuburi capilare (așa-numitele *mouchetures*). În aceste cazuri, apa se găsește în spațiile perifibrilare ca atare, iar tuburile Southey fac legătura dintre aceste spații și exterior.

În concluzie, credem că se poate spune despre compartimentul interstițial că se împarte în două subcompartimente: substanța fundamentală, care se poate supraîncărca în procesele inflamatoare cronice și acute, ca urmare a tulburărilor de permeabilitate capilară, și spațiile de difuziune perifibrilare, care pot încărca, provocând edeme, datorită modificărilor biochimice sau hidrodinamice ale mediului intern. În aceste din urmă cazuri, peretele capilar nu este modificat și nu se produc tulburări propriu-zise de permeabilitate capilară.

Raporturile substanței fundamentale cu celulele conjunctive

Este vorba aici de raporturi funcționale, și nu morfogenetice, asupra cărora se va reveni.

Din cele arătate pînă acum a reieșit, în bună măsură, rolul modest, oarecum accesoriu, pe care-l joacă celulele conjunctive în comparație cu marile modificări care se petrec în fibrele colagene și în substanța fundamentală. Reacțiile patologice ale celulelor conjunctive sînt, în majoritatea cazurilor, secundare proceselor patologice care se petrec în substanța fundamentală. Cel mai ilustrativ exemplu este furnizat de țesutul osos, unde depunerile și, în general, mutațiile de săruri calcare nu se produc în celule, ci în substanța fundamentală.

Dacă, în mod obișnuit, metabolismul celulelor conjunctive este foarte scăzut, există însă împrejurări patologice, în cadrul anumitor afecțiuni, în care celulele conjunctive au un rol activ. În alte cazuri, celulele pot secreta substanțe sau enzime care pot modifica substanța

fundamentală și structurile fibrilare. În aceste împrejurări, totuși, nu trebuie să se piardă din vedere că unele enzime depolimerizante pot fi aduse de sânge și puse în contact cu substanța fundamentală.

Raporturile substanței fundamentale cu elementele nervoase

Problema nutriției elementelor nervoase a fost menționată cu ocazia descrierii spațiilor perifibrilare. Ar mai trebui adăugat că elementele nervoase — nervi sau fibre izolate — sînt înconjurate de o teacă de collagen cu densități diferite. Această teacă este legată de restul fibrelor colagene aflate în substanța fundamentală.

Creșterea vîscozității substanței fundamentale va mări ochiurile rețelei colagenice, va exercita tracțiuni, mai mult sau mai puțin puternice, asupra tecilor colagenice ale elementelor nervoase. În felul acesta se pot explica edemele dureroase din unele afecțiuni, după cum o bună parte din durerile reumatice au, probabil, la bază asemenea tracțiuni ale tecilor de collagen.

Rezumat

Substanța fundamentală are un rol hotărîtor în dezvoltarea colagenozelor. Această componentă a țesutului conjunctiv este formată dintr-un complex proteino-mucopolizaharidic, cu grade variabile de polimerizare. Elementele variabile care constituie substanța fundamentală sînt apa și electroliții, elementele ei relativ stabile fiind mucopolizaharidele și proteinele. Dintre mucopolizaharidele componente, menționăm: acidul hialuronic, acidul condroitinsulfuric, heparina etc. Componenta proteică conține aminoacizi aromatici. Compoziția substanței fundamentale conferă unui țesut particularitățile sale specifice. De această compoziție depinde și transformarea unor anumite celule conjunctive, în funcție de mediul în care se găsesc.

Moleculele mari mucopolizaharidice ale substanței fundamentale se pot uni între ele (polimerizare) sau desface în molecule mai mici (depolimerizare). Aceste procese sînt urmate de creșterea și, respectiv, scăderea vîscozității substanței fundamentale. În aceste procese, un rol important îl are hialuronidaza, care depolimerizează substanța fundamentală.

Modificările funcționale ale raportului dintre substanța fundamentală și fibrele colagene se manifestă prin transformări petrecute în spațiul de difuziune perifibrilară sau în spațiul interstițial.

Raporturile dintre celulele conjunctive și substanța fundamentală sînt complexe : pe de o parte, substanța fundamentală va putea modifica celulele (de pildă, în țesutul osos), iar, pe de altă parte, celulele conjunctive pot produce enzime care să transforme substanța fundamentală.

Polimerizarea și depolimerizarea au loc în anumite limite în cadrul fiziologic. Cînd aceste limite sînt depășite, apar tulburările care pot fi locale — dacă procesul este cantonat într-un sector limitat sau difuze — cînd modificările substanței fundamentale cuprind sisteme sau aparate întregi.

III. Raporturile substanței fundamentale cu capilarele sanguine

Capilarele sanguine împreună cu substanța fundamentală a țesutului conjunctiv alcătuiesc un sistem funcțional unitar, care asigură schimburile metabolice dintre sânge și parenchimul organelor. Aceste procese se produc ca urmare a permeabilității capilarelor, care apare, deci, ca o funcție biologică fundamentală.

Legăturile dintre substanța fundamentală și capilare au o importanță majoră și pentru patologie. Studiul tulburărilor permeabilității capilare a stat la baza cunoașterii unor date deosebit de prețioase, la împletirea lor într-un mănunchi alcătuind așa-numita patologie a permeabilității (106), unul dintre cele mai interesante capitole ale fiziopatologiei.

Patologia permeabilității duce la înțelegerea mecanismului patogen al unui mare număr de boli. Importanța acestui capitol de fiziopatologie rezidă și în faptul că datele sale oglindesc, cu fidelitate, procesul patologic, fiind strâns legate de modificările structurale care pot fi determinate obiectiv.

Pentru înțelegerea procesului de permeabilitate capilară, vom da câteva amănunte asupra structurilor capilare și asupra modificărilor acestor structuri.

Structura rețelei capilare

Capilarele sanguine reprezintă acel sector al circulației care efectuează schimburi de substanțe, de gaze și căldură între compartimentul vascular, pe de o parte, și cel interstițial — celular, pe de altă parte. Obişnuit, peretele capilar lucrează ca o membrană semipermeabilă, care permite trecerea apei și a corpurilor în soluție cu un diametru mai mic de 100 Å. Elementele figurate ale sîngelui și proteinele plasmatice sînt aproape complet reținute.

În organism, capilarele au o distribuție variată. Cu cît un organ este sediul unor transformări energetice mai intense, cu atît rețeaua

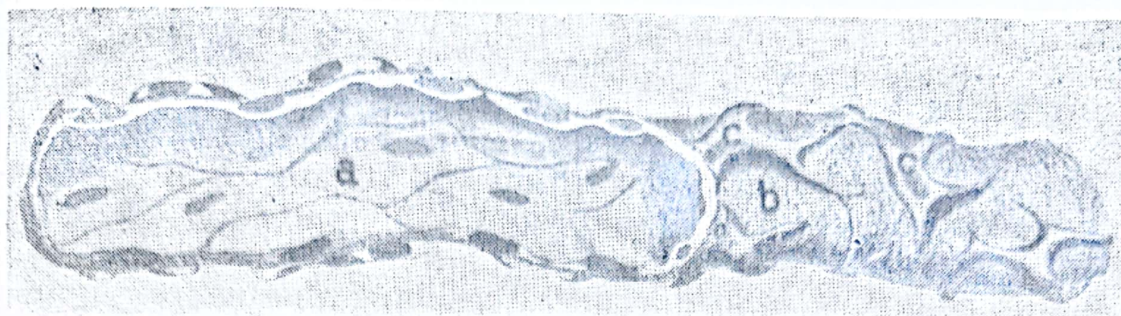


Fig. 6. — Aspectul general al unui vas capilar (după Hueck)
a — celule endoteliale ; b — membrană bazală ; c — celule periteliale (pericite).

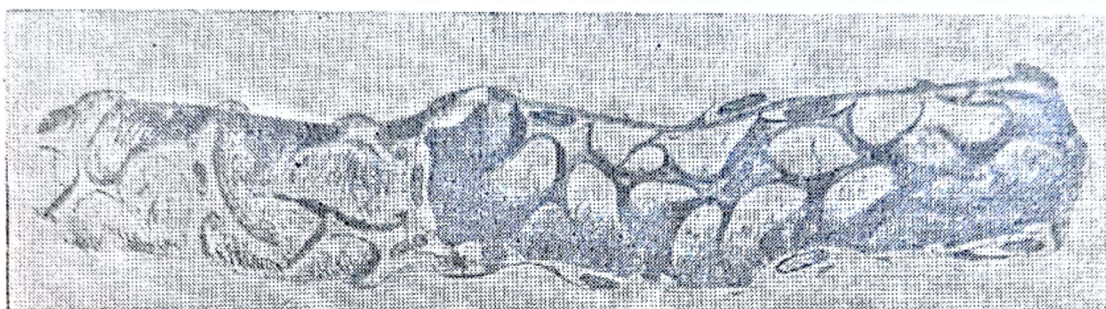


Fig. 7. — Vasul din fig. 6, cu porii capilari dintre celulele endoteliale deschise.

sa capilară este mai bogată. Astfel, plămînii, glandele endocrine, musculatura, substanța cenușie a creierului și a măduvei sînt înzestrate cu o rețea capilară extrem de dezvoltată, în timp ce țesutul adipos, tegumentele sau tendoanele au o rețea capilară redusă.

Capilarele sînt tubi cu un calibru regulat, variind în diametru între 8 și 10 μ , cu o lungime mijlocie de 0,5—1 mm. Diametrul lor suferă variații funcționale.

În linii mari, peretele capilar este constituit dintr-o *pătură endotelială* continuă, așezată pe o *membrană bazală*, împrejurul căreia se află țesutul conjunctiv, deseori organizat într-un *periteliu* (fig. 6).

Pătura endotelială este o membrană subțire, a cărei presiune nu trece de 0,5 μ . Aspectul ei este hialin, omogen, ca un tub transparent, punctat din loc în loc de nucleii celulelor endoteliale, alungiți în axul capilarului. Circumferința peretelui capilar este formată din două pînă la patru celule endoteliale împreunate. Impregnarea argentică pune în evidență un desen endotelial poligonal. Din loc în loc apar spații denumite *stomate* sau *pori* (fig. 7) al căror rol în trecerea leucocitelor este încă discutat. Între celulele endoteliale se găsește cimentul intercelular. Această substanță ar fi, după Chambers și Zweifach, produsă de celulele endoteliale. Factorii care acționează asupra cimentului intercelular fac ca celulele endoteliale să se depărteze unele de altele.

Se consideră (327) că cimentul este format din proteinat de calciu și are o structură poroasă, după cum reiese din cercetările făcute la microscopul electronic. Peste stratul endotelial este adsorbit, în mod selectiv, prin forțe complexe (electrice, chimice sau de tensiune superficială), un strat de proteine de proveniență plasmatică, probabil dintre acele proteine care intră în procesul de coagulare. Acest strat formează o căptușeală, o cuticulă fină, pe peretele intern al capilarului.

Dacă, experimental, se înlocuiesc proteinele plasmatice cu soluții coloidale, se produc tulburări de permeabilitate, chiar dacă presiunea osmotică nu se schimbă. Dacă însă perfuzia este făcută cu o soluție lipsită de coloizi, cuticula internă proteică este spălată, totodată apărând un important edem interstițial (326). Adăugându-se după aceea soluții coloidale, unele tulburări de permeabilitate dispar. Adăugându-se trombocite în soluțiile de perfuzie, permeabilitatea capilară revine la normal.

Se pare deci că permeabilitatea stratului endotelial depinde, în mare măsură, de existența trombocitelor și de anumite condiții fizico-chimice ale peretelui și conținutului capilar (327).

Într-un studiu făcut împreună cu Ghențu și Lazarovici asupra permeabilității capilare, am pus în evidență, în anumite boli reumatismale, cu ajutorul probei Waldman, alterări ale endoteliului capilar. Aceste alterări erau legate de tulburări de permeabilitate capilară, depinzând de factori infecțioși sau toxici (88).

Mărimea și numărul *porilor capilari* depind de natura cimentului intercelular și a cuticulei adsorbite. Amîndouă aceste elemente variază în funcție de structura țesuturilor în care se află capilarul și în funcție de diferitele condiții ale mediului intern. Materialul intercelular este înlocuit continuu de celulele endoteliale.

În mod normal, leucocitele circulă prin capilare în apropierea pereților. Adeziunea lor la perete este posibilă însă numai cînd apare o leziune a endoteliului capilar. Calciul are proprietatea de a spori adezivitatea leucocitelor la perete.

Hematiile nu au tendința de a adera la peretele capilar. Ele prezintă o anumită adezivitate mutuală.

Membrana bazală. Endoteliul capilar se află așezat pe un strat de substanță fundamentală de o anumită densitate, care constituie membrana bazală. Densitatea acestei substanțe fundamentale este mare, ca urmare a unei polimerizări înalte a mucopolizaharidelor din zona juxtaendotelială. Din diversele cercetări întreprinse reiese că membrana bazală nu este un produs al celulelor endoteliale, ci o adaptare a substanței fundamentale (231). În diferite organe, membrana bazală a vaselor se continuă cu membrana bazală a epiteliilor. Amintim, în treacăt, că celulele epiteliale din diferite organe sînt așezate și ele

pe o membrană bazală și că această aderență este atât de intimă, încât micromanipulatorul nu o poate desface decât prin ruperea celulelor.

Grosimea membranei bazale este variabilă în diferitele sectoare ale peretelui capilar. Dispoziția ei este de asemenea diferită. La rinichi, de pildă, se constată că mucopolizaharidele bazalei arteriolare se continuă fără întrerupere cu membrana bazală a glomerulilor și cu cea a tubilor renali (183) (vezi fig. 5). În coarnele anterioare ale măduvei, capilarul este alipit de celulele nervoase. În anumite regiuni există, în afara structurilor peretelui capilarelor o membrană epitelială (în ochi, în creier); permeabilitatea aici este deosebită, deoarece intervin și anumite fenomene secretorii.

Membrana bazală reprezintă o barieră față de diferitele substanțe dinăuntru și dinafara capilarului. Leucocitele sînt oprite la acest nivel, iar hematiile trec numai în condiții în care este modificată rezistența acestei structuri. Deși foarte subțire, membrana bazală menține integritatea capilarului, căruia îi conferă rezistență și, totodată, elasticitate. Prin ruperea acestei membrane se produc hernieri ale endoteliului.

Rolul deosebit al membranei bazale, comparativ cu cimentul intercelular, reiese din experiențele făcute cu hialuronidaza testiculară. Această enzimă nu are efect asupra cimentului intercelular, dar acționează asupra membranei bazale, determinînd apariția de peteșii hemoragice (325).

Acidul ascorbic menține vîscozitatea membranei bazale. Carența sa duce la creșterea fragilității vasculare și la favorizarea edemelor.

Noțiunea histologică de membrană bazală înlesnește înțelegerea repercusiunilor pe care le au procesele enzimatice care se petrec în mediul circulant asupra pereților *capilar și arteriolar*.

Periteliul. Pătura externă a capilarului este formată din celule conjunctive denumite celule periteliale (Rouget) sau adventiceale (Marchand). În citoplasma acestor celule se observă, uneori, fibrile fine, fără a se putea preciza dacă sînt tonofibrile sau fibrile contractile (232).

După Krogh, rolul celulelor adventiceale ar consta în asigurarea contractilității capilare, ele fiind un fel de mioblaști primitivi. Cel mai adesea au caracterul histiocitelor, putîndu-se încărcă cu pigment sau cu grăsime; se consideră, de asemenea, că ar putea evolua în sens glandular endocrin (232). Stratului peritelial nu i se atribuie un rol deosebit în procesele de permeabilitate capilară.

Prin prisma celor expuse, capilarul apare cu o structură complexă, în care se pot distinge următoarele elemente:

- o peliculă proteică, provenită din plasmă sau din plachete;
- celule endoteliale;

- ciment intercelular ;
- membrana bazală ;
- stratul peritelial.

Aceste elemente constituie bariera *hemato-parenchimatoasă* după unii (327), *structura capilaro-conjunctivă*, după alții (315).

Cum participă aceste variate elemente în procesele de permeabilitate capilară ?

Factorii care intervin asupra cimentului intercelular

În primul rând, se pune întrebarea dacă în procesul de permeabilitate participă întreaga suprafață capilară sau numai cimentul intercelular.

Zweifach susține că trecerea de agregate mari moleculare și de elemente figurate se face printre celulele endoteliale, prin cimentul intercelular (326). Flexner crede că schimburile se fac prin întreaga suprafață capilară. Pappenheimer, folosind izotopii radioactivi, ajunge la părerea că unele molecule, ca cele ale apei și ale materialelor insolubile în lipide, difuzează printr-o suprafață redusă a peretelui, prin porii cimentului intercelular, în timp ce oxigenul, bioxidul de carbon și materialele lipidosolubile trec prin celule, având o suprafață de schimb mult mai mare (217).

Numărul și mărimea porilor variază în funcție de țesuturile în care se află capilarele. Porozitatea capilară ar fi un factor variabil, legat de adsorbția selectivă de material proteic din sânge. Se crede că proteinele pot trece acolo unde porii sînt mari — fie normal, fie patologic. S-a emis, de asemenea, părerea după care plachetele sanguine ar putea astupa porii (75). Spre capătul venos al capilarului, porii mari sînt mai frecvenți decît în segmentul arterial.

În raport cu modificările cimentului intercelular, celulele endoteliale se pot depărta unele de altele.

S-a constatat experimental că, dacă se introduce în capilar, cu o micropipetă, o soluție slabă de nitrat de argint, cimentul devine vizibil, fiind precipitat sub formă de proteinat de argint de culoare neagră. Această colorare făcută treptat și cu soluții slabe nu modifică circulația în capilar, substanța intercelulară fiind treptat înlocuită. Dacă, însă, soluția argentică lezează celulele endoteliale, cimentul intercelular înnegrit nu mai este înlocuit de alt ciment, substanța intercelulară colorată este spălată, iar urmarea acestui fenomen constă în ruperea peretelui vascular și în extravazarea hematiilor (326).

Capilarele de neoformație din cadrul proceselor inflamatoare au o structură deosebită. Experiențele făcute cu micromanipulatorul dovedesc, după cum arată Zweifach, că în timp ce capilarele normale sînt

foarte elastice, putînd fi întinse, capilarele din ţesutul de granulaţie sînt foarte rigide; ele se rup foarte uşor cu micromanipulatorul. Celulele endoteliale nu mai au între ele cimentul elastic, ci sînt separate unele de altele. Capilarele de neoformaţie sînt, în mod obişnuit, permeabile şi pentru proteinele plasmatiche.

Un rol important în fenomenele de permeabilitate capilară îl are, în general, concentraţia unor electroliţi care pot aduce modificări cimentului intercelular. Prezenţa, de pildă, a unei anumite concentraţii de calciu este indispensabilă. Experimental, prin reducerea conţinutului în calciu al plasmei, cimentul intercelular se dizolvă şi este spălat de curentul sanguin. S-a subliniat, de asemenea, rolul important al fosforului.

În acelaşi sens ca şi lipsa de calciu lucrează pH-ul la acid. La realizarea tonusului capilar contribuie tonusul propriu-zis al celulei endoteliale, proprietate care depinde, în mare măsură, de conţinutul în apă al acestor celule. Prin pierderea apei, ele se retractă, se depărtează unele de altele, prin spaţiile formate putînd să treacă elementele figurate.

Factorii care intervin asupra membranei bazale

Enzimele depolimerizante ale mucopolizaharidelor scad vîscozitatea membranei bazale, modificînd prin aceasta permeabilitatea capilară. În modul acesta, anumiţi constituienţi ai plasmei pot trece în ţesuturi, unde vor modifica starea şi compoziţia substanţei fundamentale. Pe lîngă acest fapt, este de la sine înţeles că modificările din substanţa fundamentală vor fi însoţite de modificări de structură şi funcţionale ale organelor în contact cu membranele bazale modificate.

Hialuronidaza, enzima care depolimerizează hialuronaţii din substanţa fundamentală, produce scăderea vîscozităţii şi alterarea unor proprietăţi de rezistenţă mecanică din partea matricei conjunctive. Ca urmare a modificărilor membranei bazale, capilarele pierd un suport important şi, în general, presiunea sanguină nu mai este amortizată de substanţa fundamentală. În felul acesta capilarele se pot rupe uşor.

Multe hemoragii interstiţiale au la bază pierderea importantă a vîscozităţii substanţei fundamentale. Fenomenele de capilarotoxicoză întîlnite într-o serie de infecţii se bazează pe alterări ale substanţei fundamentale de către toxinele microbiene respective.

Modificări importante în permeabilitatea capilară pot fi provocate şi de anoxie.

Am putea spune că modificările de permeabilitate capilară generate de schimbările membranei bazale sînt mai intense decît cele produse de modificările cimentului intercelular. În timp ce modificările

cimentului intercelular se produc în mare măsură în cadrul fiziologic, cele ale membranei bazale se produc, în cea mai mare parte, ca urmare a unor procese patologice. Modificările cimentului intercelular sînt reparabile atîta vreme cît endoteliul este intact, pe cînd cele ale membranei bazale sînt de multe ori definitive, din cauza modificărilor simultane ale substanței fundamentale pericapilare. În sfîrșit, este de la sine înțeles că modificările membranei bazale aduc modificări în întreaga arhitectură capilară, deci și în structurile endoteliale și intercelulare.

Diferențierea structurală a capilarelor în diferite teritorii

După prezentarea elementelor de structură a capilarului, este necesar să se sublinieze că aceste elemente nu sînt reprezentate identic în toate sectoarele sistemului capilar. Cercetările din ultimii ani, în special cele ale lui Majus (1965) și cele ale lui Simon (1966), bazate pe studii la microscopul electronic, deosebesc existența a două tipuri de capilare: continue — cu celule endoteliale și membrană bazală continuă — și discontinue în funcție de felul celulelor endoteliale și de existența sau absența pericitelor, se disting 3 subtipuri: tipul I, fără pericite; tipul II, cu pericite, cu peri și fără membrană bazală; tipul III, cu pericite, cu membrană bazală discontinuă sau fără membrană bazală (273).

Fără a putea intra în detaliile acestei clasificări, trebuie să subliniem că, am arătat împreună cu Mariana Dimitriu (1961), privitor la structura diferențiată a capilarelor, cum deosebirile dintre colagenoze se bazează pe greutatea specifică sau proporția unui aspect sau altul, ca și pe localizarea predominantă într-un teritoriu sau altul al organismului. În această direcție sînt deosebit de elocvente deosebirile dintre reumatismul acut și poliartrita reumatoidă — două boli distincte, care diferă prin localizarea și intensitatea unor procese structurale și biologice asemănătoare. Semnalăm cu această ocazie că tipuri de capilare asemănătoare se găsesc în mușchi, piele, rinichi, țesuturi articulare, adică în acele țesuturi lezate cu precădere în colagenoze. Cercetările recente menționate ne întăresc acest mod de a vedea.

Putem menționa, deci, că anumite teritorii posedă condiții morfologice care permit apariția leziunilor fundamentale din colagenoze, iar prin prisma teoriei imunitare și a probelor de histochimie se poate adăuga că se pot forma anticorpi împotriva unor anumite structuri chimice, caracteristice pentru un teritoriu sau altul. Aceste particularități stau, probabil, la baza diferențierii colagenozelor, a diferitelor combinații sau asocieri care fac atît de dificilă distincția nosologică.

Rolul sistemului nervos în permeabilitatea capilară

Permeabilitatea capilară este reglată neuroreflex, datorită prezenței în structurile capilaro-conjunctive a unor aparate nervoase corespunzătoare. Lavrentiev (163) și Zazîbin (320) au studiat inervația substanței fundamentale a țesutului conjunctiv atât în pereții vaselor, cât și în țesutul conjunctiv înconjurător. Grigorieva (127) stabilește un fapt deosebit de important în ceea ce privește inervația capilarelor: în sfera de acțiune a receptorilor nervoși ai capilarelor intră și porțiunea de țesut conjunctiv din vecinătatea capilarelor. Această constatare este foarte valoroasă, deoarece stabilește unitatea de acțiune a peretelui capilar și a țesutului perivascular, în concordanță cu variatele impulsuri ale mediului intern sanguin sau extravascular. Rezultă din aceste constatări existența unui *substrat vasculo-tisular*, unic, cu o funcție trofică comună.

A fost constatată existența unor fibre nervoase *eferente*, amielinice, care formează o rețea în jurul capilarului, neobservându-se pătrunderea lor în peretele capilar propriu-zis. Aceste fibre sînt de proveniență simpatică și reprezintă prelungirea plexului periarterioar. Ele degenerază după simpatectomie. Fibrele simpatice amielinice au o acțiune vasoconstrictoare.

Ca să dovedească rolul fibrelor simpatice în procesele de permeabilitate capilară, Engel introduce o substanță colorantă în vasele articulației genunchiului și constată că excitarea simpaticului crește cantitatea de colorant din cavitatea articulară, în timp ce simpatectomia scade permeabilitatea capilară.

Fibrele aferente sau mielinice nu trec mai departe de arteriole. Ele se termină în țesutul pericapilar. Se crede că aceste fibre stau la baza reflexelor de axon. Ele conduc, probabil, impulsurile antidromice, dilatatoare, de la sistemul nervos central. Acțiunea acestor fibre s-ar produce prin eliberarea la capătul nervului a unei substanțe chimice — *substanța „H”* (Lewis) sau *acetilcolina* (Dale). Stohr susține că un capilar dintr-o sută este inervat. Substanța dilatatoare, care este extrem de difuzibilă, se eliberează la capătul acestor fibre din teritoriul capilar (240).

Nesterov (205) a arătat influența toxiinfecțiilor asupra centrilor nervoși de reglare. Substanțele toxiinfecțioase din organism duc la creșterea sensibilității aparatelor neuroreflexe și, în primul rînd, a aparatului vasculo-conjunctiv. Potrivit acestei concepții, care este susținută și de Ado (3) și alți autori sovietici, ar fi vorba de o geneză primară, neuroreflexă a reacțiilor capilaro-conjunctive. Cercetările lui Ivanov-Smolenski și colab. (144) subliniază apariția tulburărilor activității nervoase superioare sub influența diferitelor toxine microbiene.

Koštoianț (158) dovedește, experimental, că mediatorii excitației nervoase — ca acetilcolina și adrenalina — suprimă acțiunea inhibitoare a heparinei asupra hialuronidazei și, în felul acesta, hialuronidaza acționează asupra complexului proteic al acidului hialuronic, pe care-l scindează.

Privitor la contribuția sistemului nervos la fenomenele de permeabilitate, o mențiune specială se cuvine să se facă asupra experiențelor lui Reilly. Acest autor dovedește, la animale de experiență, că o cantitate de endotoxină diluată poate rămâne fără acțiune dacă este injectată în sângele circulant, dar poate produce leziuni intestinale grave și chiar mortale dacă este introdusă într-un ganglion mezenteric. S-a pus problema căii de acțiune a toxinelor microbiene la distanță. În această privință, Reilly demonstrează că o cantitate foarte mică de toxină tifică diluată, pusă pe nervul splanhnic, este capabilă să provoace ulceratii și hemoragii în plăcile Peyer, aidoma cu cele care se găsesc în febra tifoidă obișnuită. S-a demonstrat astfel posibilitatea ca fibrele nervoase să transmită la distanță acțiunea toxică (70).

Reilly și colab. au stabilit apoi, experimental, că agenți foarte diverși (toxine, alcaloizi, corpi chimici simpli, agenți mecanici, fizici etc.) pot produce aceleași efecte.

Fenomenul Reilly este deci o reacție organică realizată pe cale nervoasă nespecifică, prin agenți variați de agresiune. Reacția este totdeauna mai violentă când agresiunea se exercită direct asupra fibrelor simpatiche.

Apare deci limpede faptul că problemele pe care le ridică experiențele lui Reilly depășesc cadrul tulburărilor de permeabilitate capilară. Ne vom mărgini a sublinia că, la un anumit grad de excitație simpatică, pot să apară tulburări de permeabilitate: modificări ale peretelui capilar și edem. Aceste modificări fac parte dintre reacțiile precoce. La intensități mai mari, factorii de agresiune pot produce extravazări sanguine și rupturi vasculare, cu hemoragii. Pe o altă treaptă apare necroza. Coujard (69) subliniază rolul trofic al simpaticului în diferite procese complexe, ca și asupra peretelui capilar.

În țara noastră, I. Turai și colab. (300) au arătat importanța blocajului novocainic lombar asupra permeabilității capilare locale și generale, ca și modificarea schimburilor hemotisulare în rahianestezia și boala operatorie. Studiul permeabilității capilare a fost întreprins de autorii menționați, între altele, cu ajutorul probei Landis.

Dacă se mai adaugă și alte date, ca experiențele lui Selye — care produce la animal artrite experimentale prin iritații chimice — reiese evident faptul că, în patologia țesutului conjunctiv, reacțiile neuroreflexe joacă un rol important.

Problema este vastă și faptele deosebit de numeroase. Am amintit numai câteva, pentru a sublinia că, alături de fenomenele umorale, care-și au importanța lor, rolul lor patogenic indiscutabil, sistemul nervos joacă un rol important, dovedit pe calea a numeroase experiențe.

Împreună cu Ghențu, Nițescu și Stănescu (85), am studiat modificările permeabilității capilare în colagenoze și, în special, în grupul bolilor reumatismale. Dintre diferitele probe folosite, cea mai importantă ca test al modificărilor permeabilității capilare s-a dovedit a fi proba Landis. Potrivit acestei probe, la un om normal, staza exercitată la braț, cu o presiune de 40—60 mm Hg, timp de 30 de minute, produce în segmentul subiacent o transsudare capilară — un filtrat capilar — de 0,2 ml la 100 ml sânge, fără ca peretele capilar să fie lezat și fără ca proteinele să treacă în interstițiu. Dacă există tulburări de permeabilitate, la presiunea indicată trec și proteinele.

În observațiile noastre am găsit constant un paralelism între gradul manifestărilor exsudative articulare și pierderile proteice transcapilare. Proba Landis s-a dovedit mai fidelă decât celelalte teste de permeabilitate capilară sau decât viteza de sedimentare a hematiilor, în ceea ce privește aprecierea gradului de evolutivitate a bolii (85, 88).

Merită, de asemenea să fie semnalate constatările pe care le-am făcut cu privire la concordanța dintre acțiunea hormonilor de tipul cortizonului și scăderea permeabilității capilare determinată prin proba Landis.

Rezumat

Problema tulburărilor permeabilității capilare este deosebit de importantă în patologia modernă. Modificările diferitelor straturi ale peretelui capilar intervin în procesele de permeabilitate capilară. Starea endoteliului, modificările cimentului intercelular și ale membranei bazale contribuie la trecerea unor elemente din vase în interstițiu. Un rol deosebit îl au modificările membranei bazale.

Asupra permeabilității capilare acționează sistemul nervos, glandele endocrine, anoxia, modificările de pH, toxinele microbiene etc.

Determinările gradului de tulburare a permeabilității capilare dau relații interesante asupra intensității unor procese patologice și asupra gradului lor de evolutivitate.

PARTEA A II-a

Aspecte de fiziopatologie a țesutului conjunctiv

I. Ponderea fenomenului de difuziune în apariția tulburărilor țesutului conjunctiv

Se știe că diferitele celule mature ale țesutului conjunctiv provin din celulele mezenchimale primitive ; aceste celule conjunctive mature, deși asemănătoare între ele din punct de vedere morfologic, diferă mult prin proprietățile produselor lor extracelulare.

Celulele conjunctive produc substanțe proteice fibrilare (mai ales collagen) și aminopolizaharide combinate cu proteinele, constituind proteino-polizaharidele (P.P.). Un țesut se va deosebi de altul prin tipul și cantitatea de P.P. și prin gradul de asociere a acestora cu fibrele colagene. Substanța fundamentală sau matricea conjunctivă, formată din P.P., joacă un rol de barieră față de pătrunderea unor enzime cu proprietăți digestive, provenite din germeni microbieni sau din autoliza celulelor proprii organismului. Contactul dintre substanța fundamentală și germenii microbieni sau resturile celulare proprii organismului este inevitabil. Depășirea limitei dintre procesul fiziologic și cel patologic este legată de cantitatea de germeni, de agresivitatea acestora, de intensitatea proceselor de autoliză tisulară și de gradul de difuziune în țesuturi a toxinelor microbiene sau a enzimelor tisulare ; există numeroase dovezi că acțiunea toxinelor microbiene este foarte asemănătoare cu cea a produselor de degradare tisulară.

În ultimii 10 ani, cercetările s-au concentrat, cu o deosebită intensitate, asupra proceselor imunologice care stau la baza patologiei țesutului conjunctiv. Asupra acestei probleme vom insista mai departe.

Fapte incontestabile demonstrează caracterul precumpănitor al tulburărilor imunologice. Era inevitabil ca fenomenul de difuziune, căruia i se atribuie un rol central în patogenia collagenozelor, să apară astăzi ca o simplă verigă într-un lanț complex de fenomene. Totuși, ar fi greșit dacă s-ar ignora fenomenul de difuziune și factorii care-l determină.

Fenomenul de difuziune a fost pus în evidență de F. Duran-Reynals, pe cale experimentală, injectînd intradermic, virus vaccinal amestecat cu extract de testicul de mamifer (1928) sau cu un filtrat

de cultură de streptococ (1933). Difuziunea virusului a crescut considerabil prin adăugarea extractului testicular și a filtratului streptococic. În acest mod se demonstra existența — atât în extractul testicular, cât și în filtratul streptococic — a unui „factor de difuziune” (*spreading factor*). Factorul de difuziune a fost identificat cu hialuronidaza — o enzimă care depolimerizează sau hidrolizează acidul hialuronic, desfăcând legăturile glucozaminice. Ea a fost găsită în testicule, în bacteriile de invazie, în autolizele unor germeni, la insectele veninoase și în veninul șerpilor.

În mod normal, complexul polimerizat al mucopolizaharidelor formează o barieră pentru pătrunderea diferitelor substanțe în organism. Hialuronidaza, degradând mucopolizaharidele, depolimerizându-le, scade vîscozitatea substanței fundamentale, îi imprimă acesteia tendința de a se transforma din gel în sol. În asemenea condiții bariera amințită slăbește și agentul patogen va putea difuza, cu ușurință, într-un mediu fluidificat.

Acțiunea hialuronidazei se exercită atât asupra acidului hialuronic, cât și asupra altor mucopolizaharide (compușii acidului condroitinsulfuric). Depolimerizarea — hidroliza sau degradarea mucopolizaharidelor prin hialuronidază — nu este totală; ea se face pînă la eliberarea de dizaharide. În continuare, pot acționa alte enzime, după cum se va arăta mai departe.

O serie de substanțe pot inhiba hialuronidaza. Din punctul de vedere al provenienței, aceste substanțe inhibitoare pot fi biologice sau chimice. Dintre substanțele biologice, un interes aparte îl prezintă antihialuronidazele. Față de hialuronidază, care acționează ca un antigen, organismul produce anticorpi sau antienzime: antihialuronidaze sau antiinvazine. Infecțiile streptococice se însoțesc cel mai adesea de titruri înalte de antihialuronidază.

Dar, în afară de antihialuronidazele cu caracter de anticorp specific, pot fi găsiți și inhibitori nespecfici, ca de pildă heparina sau mai sigur, un complex heparino-proteino-lipidic.

O serie de substanțe chimice inhibă acțiunea hialuronidazei. Dacă studiul inhibitorilor biologici permite o adîncire a mecanismelor patogenice, cunoașterea inhibitorilor chimici este strîns legată de probleme de terapeutică. Dintre acești inhibitori chimici pot fi menționați heparina, asemănătoare din punct de vedere biochimic cu componenții substanței fundamentale (acidul hialuronic și acidul condroitinsulfuric), derivații acidului salicilic și o serie de compuși chimici, cum ar fi hidrocarbonatele sulfatate, fenolii, fosfatul de σ -tocoferol, acidul aurintricarboxilic, sărurile biliare și sterolii sulfatați, ca și unele săruri metalice de fier, cupru, zinc, bismut ș.a.

Infrastructura celulară și fenomenul de difuziune

În ultimii ani, cercetările la microscopul electronic atrag atenția asupra corelațiilor dintre diferitele organite celulare, unele procese din celulă și spațiul intercelular. În primul rând, apare relația dintre bolile collagenului și lisosomi. De Duve numește lisosomii, aceste organite rotunde ale celulei, „saci ai sinuciderii”, care pot determina alterări grave ale substanței fundamentale proprii; de ei sînt legate, de asemenea, „exploatarea” și integritatea citoplasmei. Hammerman și colab. (1962) consideră că depolimerizarea substanței fundamentale conjunctive și, mai ales, a polizaharidelor proteice depinde de lisosom. Prin eliberarea de către aceste organite celulare a unor enzime hidrolitice, proteolitice sau de altă natură, se modifică structura substanței fundamentale, lisosomii jucînd un rol important în apariția collagenozelor. În acest proces, însă, pe lângă creșterea capacității de difuziune, sau reducerea funcției de barieră pe care o exercită substanța fundamentală, este vorba și de apariția în țesuturi a unor produse de degradare a proteino-polizaharidelor proprii organismului, față de care se pot produce anticorpi; ei vor sta la baza unor reacții imunologice complexe.

Celulele conjunctive transformă glucoza în precursori ai polizaharidelor: dizaharide și oligozaharide; acestea sînt legate, formînd lanțuri polizaharidice. Monozaharidele servesc, în același timp, ca material energetic și ca elemente pentru sinteza polizaharidelor. Jumătatea duratei de viață a polizaharidelor nou-sintetizate în țesuturi este destul de scurtă; de cîteva zile. Fără să se cunoască exact mecanismul reglării acestui ciclu, există temeiuri de a se presupune că celulele conjunctive intervin în acest proces prin enzimele din lisosomi, unele dintre ele avînd proprietatea de a digera fie partea proteinică, fie cea polizaharidică din proteino-polizaharidele tisulare. Eliberarea de enzime din lisosomi poate depinde de balanța substanțelor care fie că „stabilizează” lisosomii — ca steroizii, — fie că desfac aceste organite celulare — ca în cazul vitaminei A. Lisosomii celulari pot digera enzimatic fragmentele de proteino-polizaharide care au fost degradate, după ce au pătruns în celulă, în vacuolele de pinocitoză și să utilizeze aceste fragmente pentru sinteza polizaharidelor.

II. Tulburările imunitare și bolile colagenului

Conceptul de hipersensibilitate. Principalele modificări structurale care stau la baza fenomenelor biologice și clinice din colagenoze au ca substrat o stare de *hipersensibilitate*. Această stare constă în răspunsuri neobișnuite (în raport cu ceea ce se consideră normal sau fiziologic), față de antigeni, substanțele străine de organism sau față de substanțele care, în întregime sau în parte, provin din țesuturile proprii organismului. Răspunsurile organismului față de acești antigeni constau în reacții inflamatoare locale sau generale.

La starea de hipersensibilitate se ajunge pe mai multe căi și în mai multe etape.

În mod experimental, s-a demonstrat că injectarea de microorganisme sau chiar de particule inerte (cărbune), în cavitatea peritoneală a animalelor, determină o mobilizare a polimorfonuclearelor și încercarea acestora de a fagocita substanțele străine. Microorganismele sau alte substanțe, pot fi distruse chiar la locul de pătrundere sau pot fi transportate în țesuturile limfoide (limfoganglioni, splină, ficat, măduvă osoasă), unde vor fi ingerate de celulele macrofage tisulare.

Secundar procesului de fagocitoză și digestie a germenilor sau a substanțelor străine (antigeni), se produce un proces de informație antigenică, care stimulează formarea de anticorpi specifici, imunitatea celulară și hipersensibilitatea întârziată. Se consideră că antigenii sunt transformați, de către celulele mononucleare, în „informație” imunitară specifică. În cursul acestui proces în transportul de „informații”, un rol important îi revine acidului ribonucleic (ARN). Răspunsul imunitar al organismului se bazează fie pe existența și durata informației, fie pe „memoria” imunitară, legată de producerea unei mutații în sinteza proteinelor (globulinelor), al cărei rezultat îl constituie elaborarea anticorpilor sau pregătirea unor celule de a reacționa adecvat.

Răspunsul imun inițial al organismului este precedat de o perioadă de latență de 48—72 de ore, în care timp se produc anticorpii și imunitatea celulară.

La un contact ulterior cu germenii sau substanțele străine, organismul răspunde în mod diferit. Acest răspuns este bazat pe „memoria” imunitară și survine rapid, după o scurtă fază negativă, provocată de absorbția de către antigeni a anticorpilor existenți. După această perioadă, titrul anticorpilor crește și apare imunitatea celulară.

Substratul biochimic al tulburărilor imunitare

Procesul de producere a anticorpilor pune din plin problema mecanismului sintezei proteinelor. Aceasta deoarece toți anticorpii sînt globuline și elaborarea de anticorpi specifici este, în fond, un mod de sinteză proteică, în care rolul acizilor nucleici este hotărîtor.

Se știe că acidul dezoxiribonucleic (ADN) reprezintă baza chimică a eredității, deoarece informația genetică sau „codul genetic”, specificitatea metabolismului protidic al fiecărui organism, este înscris sau gravat în felul cum sînt dispuse dezoxiribonucleotidele în moleculele de ADN.

Acidul ribonucleic (ARN), format din ribonucleotide, este de 2 feluri: mesager și solubil. ARN — mesager (ARN-m) transmite de la ADN informația cu privire la sinteza proteinelor. O anumită succesiune a dezoxiribonucleotidelor este imprimată acestui purtător de informație, care, la rîndul ei, va determina secvența acizilor aminați, elementele de bază ale proteinelor. Mesajul de la ADN la acizii aminați devine eficient prin contactul ARN-m cu cealaltă formă a ARN, care poartă denumirea de *solubil* sau de *transfer* (ARN-s). Această din urmă formă a ARN se găsește în citoplasmă în aproximativ 20 de aspecte diferite, fiecare fiind specific pentru un anumit acid aminat, putîndu-se combina, în mod tranzitoriu, cu el. Moleculele de ARN-s aderă provizoriu la ARN-m, reproducînd succesiunea secvențelor ribonucleotidelor acestuia din urmă. Această aliniere comandă condensarea acizilor aminați din citoplasmă într-o succesiune adecvată, formînd un lanț polipeptidic. O dată format, lanțul polipeptidic se detașează de ARN-s, se răsucește și formează o proteină a cărei structură, în ultimă instanță, a fost comandată de ADN. Acest proces de sinteză proteică are loc în celulă, în formațiunea citoplasmatică denumită *ribosom*. De această formațiune este legat ARN-mesager, care primește informația de la ADN și o transmite ARN-solubil sau de transfer.

Schematic, liniar, acest proces ar avea următoarea înfățișare:
ADN → ARN-m → ARN-s + acizi aminați → lanțuri polipeptidice → globulină.

Mecanismul precedent este considerat ca fundamental pentru sinteza proteinelor într-un organism, implicit a globulinelor, deci a anticorpilor (fig. 8).

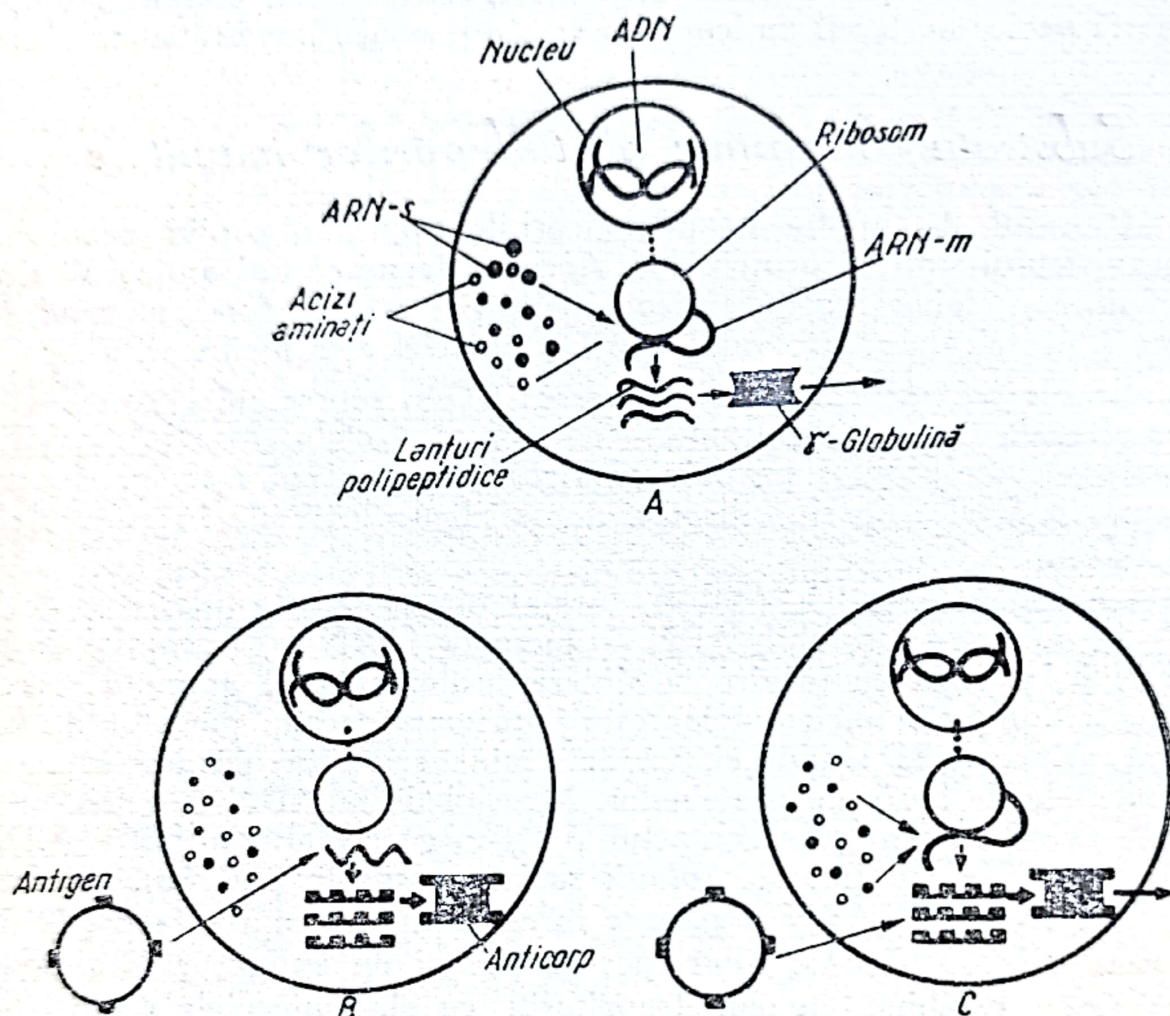


Fig. 8. — Sinteza globulinelor în celule.

A — sinteza globulinelor înaintea intervenției antigenelor; B — sinteza anticorpilor după intervenția antigenilor, conform teoriei matriceale; C — sinteza anticorpilor după intervenția antigenilor, conform teoriei informative.

Există însă o serie de ipoteze, fiecare cu bagajul ei de fapte și argumente, care încearcă să explice ultima verigă a lanțului menționat cu privire la formarea anticorpilor. Dintre aceste ipoteze s-au impus trei :

1. *teoria matriceală*, după care antigenii modifică ARN-m sau ADN, producând o mutație prin realizarea unei noi matrice, la nivelul ARN-m sau al ADN ; această matrice va determina o secvență specifică acizilor aminați ;

2. *teoria informativă*, după care antigenii ar forma anticorpilor intervenind târziu, *după* condensarea acizilor aminați; influența s-ar exercita numai asupra modului de repliere a lanțurilor polipeptidice, pentru a forma globuline-anticorpi;

3. *teoria selecției clonale*, după care în timpul vieții embrionare se produc numeroase mutații (modificări naturale ale ADN) în celulele producătoare de anticorpi; aceste mutații au ca urmare producerea unui număr mare de configurații posibile de ARN-m; antigenul cu care organismul vine în contact va selecționa și apoi va stimula proliferarea unei anumite celule precursoră, care, în funcție de configurația ARN-m, este capabilă să reproducă celule descendente (clone) cu anticorpi specifici.

Aceste teorii, cu merite incontestabile, nu răspund însă la toate obiecțiile experimentale sau la întrebările puse de patologie, mai ales când acestea se referă la bolile deosebit de complexe ale țesutului conjunctiv.

Tendința actuală este de a reține, din teoriile exprimate, o serie de mecanisme, la care se adaugă unele dovezi aduse de cercetările lui Jacob și Monod (147).

În această direcție, o importanță deosebită o capătă noțiunea de *celulă memoratoare* — piatra unghiulară a fenomenului imunitar, depozitarea informației imunitare, moștenită sau dobândită, pe care o transmite generațiilor viitoare de celule, dirijând funcția acestora (Nossal și Mäkelö, 211).

Celula memoratoare comună controlează sinteza anticorpilor prin mecanismul informativ sau prin selecție, dirijând-o; această celulă pare a fi limfocitul mare, în infecție și în alergia imediată; se pune întrebarea dacă există și o altă celulă memoratoare, care să controleze alergia întârziată, imunitatea celulară, imunitatea de transplant etc. (126).

Celula memoratoare trebuie să înmagazineze atât „memoria” în-născută, cât și pe cea dobândită. Se consideră că organismul depozitează în aceste celule memoratoare, aparținând seriei limfocitare mari, întreaga „memorie” imunitară, care rămâne reprimată (latentă) până când, în anumite condiții, este indusă (stimulată) în mod specific.

Jacob și Monod au adus dovezi convingătoare, potrivit cărora sinteza proteică poate fi inițiată în regiuni specifice ale ADN, denumite „operatori”, și este controlată de un *represor* format sub acțiunea unei gene regloare. Există, după acești autori, un sistem de control al diviziunii celulare și al sintezei ADN, guvernat de un *replicon*, care poate fi stimulat de antigeni pentru generarea de celule plasmatiche plurispecifice, capabile să producă anticorpi.

Rolul timusului în procesele imunitare

Pînă în anul 1961, rolul timusului în patologie era cu desăvîrșire obscur. În anii următori s-a adunat o cantitate atît de importantă de date, încît timusul apare astăzi ca un organ primordial, de care depinde dezvoltarea activității imunitare a organismului.

Autori ca Miller, Good, Dameshek sau Waksman au arătat că extirparea timusului la naștere duce la o dezvoltare insuficientă a organelor limfoide și la lipsa de reactivitate a organismului față de antigeni. În lipsa timusului limfocitele din sînge și țesuturi sînt reduse ca număr. Totuși, trebuie menționat faptul că în aceste condiții limfocitele nu dispar, iar γ -globulinele scad, fără să dispară.

Se consideră că timusul face parte dintr-un *sistem limfoid central*, împreună cu apendicele, amigdalele și, probabil cu plăcile Peyer. Aceste organe ar determina producerea de celule limfoide, care vor coloniza *sistemul limfoid periferic* (ganglioni, splină etc.) asigurînd în același timp o competență imunologică celulelor limfoide.

Deosebit de important pentru studiul colagenozelor este raportul dintre timus și bolile autoimune.

Burnet aduce dovezi experimentale în susținerea faptului că orice boală autoimună se datorește unei activități anormale a timusului. În aceste condiții, limfoblastii timici scapă controlului homeostatic al organismului ca ansamblu. De pildă, în miastenia gravă (sindromul Erb-Goldflam), o boală autoimună în care autoanticorpii serici se fixează pe țesutul muscular, se întîlnesc alterări sau tumori ale timusului, iar ablația acestei glande se poate solda cu importante succese terapeutice. Leziuni timice au fost constatate în lupusul eritematos diseminat, poliartrita reumatoidă, dermatomiozită, hepatita lupoidă, purpură trombopenică etc. Membrii unei familii studiate de Wolf și colab. prezentau un timom și, în același timp, poliartrită reumatoidă, lupus eritematos diseminat, reumatism acut și agammaglobulinemie. O serie de fapte contradictorii și mai ales existența unor boli autoimune la timectomizați nu pot exclude rolul timusului în bolile autoimune, ci fac necesară precizarea că timusul este doar o parte (însemnată) dintr-un sistem limfoid central.

Reacțiile organismului la antigeni exogeni

Antigenii externi pot produce trei forme de reacții imunitare: hipersensibilitatea imediată, în care reacția la antigenul străin apare brusc și îndată după contactul cu substanța pentru care organismul era sensibilizat; hipersensibilitatea întîrziată, în care este necesar un

interval de timp de cel puțin oțeva ore înainte ca reacția imunitară să se manifeste; boala serului, care apare cam la 10 zile după introducerea antigenului, cînd anticorprii formați încep să ajungă în circulație.

Hipersensibilitatea imediată. Această formă nu produce, propriu-zis, vreo boală a collagenului; totuși, anumite manifestări care se întîlnesc în colagenoze se bazează pe existența anticorpilor circulanți și pe reacțiile consecutive conflictului antigen-anticorp. Astfel de stări se întîlnesc, de pildă, în lupusul eritematos diseminat, în legătură cu anemia hemolitică imună, cu leucopenia și trombocitopenia, frecvente în această boală.

Răspunsul imediat al organismului poate lua o *formă anafilactică*, în cazul administrării serurilor, penicilinei, procainei sau altor medicamente. În aceste stări, cercetări cu antigeni marcați au arătat că parte din anticorpi sînt fixați pe mastocite, iar alții sînt circulanți, cantitatea lor fiind destul de mare pentru a intercepta totalitatea antigenului pătruns în circulație. Dacă, însă, concentrația anticorpilor circulanți nu este suficientă pentru a face față unei cantități masive de antigen, sînt folosiți anticorpii de pe mastocite, ceea ce are ca urmare eliberarea de histamină, acetilcolină și serotonină. Indivizii hipersensibili posedă o cantitate mai redusă de anticorpi circulanți. Asemenea stări se întîlnesc și în colagenoze, putînd înrăutăți evoluția lor (lupus eritematos diseminat, periarterita nodoasă ș.a.).

O altă formă de reacție imediată o constituie *fenomenul Arthus*, care se traduce printr-o reacție locală inflamatoare, de intensitate crescîndă, cu infiltrații de polimorfonucieare (la început), de mononucleare (mai tîrziu), ajungînd la indurație și necroză, în urma administrării repetate de antigen în același loc.

Atît în stările anafilactice, cît și în fenomenul Arthus, un rol important îl au anticorpii circulanți. În mod obișnuit, este vorba de γ -globuline de dimensiuni moleculare reduse, cu o constantă de sedimentare la ultracentrifugă de aproximativ 7^s . Moleculele de γ -globulină mai mari, așa-zisele 19^s — macroglobuline, se întîlnesc în stări imunologice mai complexe. Aceste γ -globuline sînt produse de plasmocite, în timp ce limfocitele comunică celulelor plasmatice din sistemul reticulo-histiocitar informațiile asupra naturii antigenului.

Reacțiile atopice respiratorii, cutanate, gastrointestinale — reprezintă urmarea unui contact sensibilizant inițial cu antigene cantonate „*topice*” (localizate), pe suprafața mucoaselor. Fenomenele se datoresc formațiunilor limfoide submucoase, care pot produce un tip anormal de globulină, denumit și *reagină*, în parte eliberat în circulație și în parte fixat în țesuturi, ca și anticorpii obișnuiți. Contactul ulterior cu

antigenul sensibilizant produce, în zonele unde se găsesc reaginele, un răspuns obișnuit, de tip histaminic.

Hipersensibilitatea întârziată. Dacă la bolnavi prealabil sensibilizați se injectează în piele bacili tuberculoși omorâți sau lipoproteina lor, apare o reacție inflamatoare care se dezvoltă încet și care constituie prototipul de alergie întârziată. Spre deosebire de reacțiile precedente, aceasta nu mai depinde de prezența anticorpilor circulanți, ci este produsă de celulele care transportă sau produc anticorpi, celule care au fost denumite *imunologic-competente*. Ele conțin o cantitate importantă de ARN și au capacitatea de a sintetiza proteine. Capacitatea reacțională poate fi transferată pasiv, prin suspensia celulelor menționate. Aceste celule sînt denumite și pironinofile, pentru că se colorează purpuriu cu pironină-verde de metil (reacția Unna-Pappenheim pozitivă).

Hipersensibilitatea întârziată poate avea o origine infecțioasă (bacteriană, virală, fungică) sau neinfecțioasă, ca în cazul sensibilității la unele plante, la medicamente (penicilină, iod, procaină, sulfamidă), la proteine străine, în eliminarea homogrefelor, în boala autoimună etc.

Reacțiile organismului la antigeni endogeni

În aceste cazuri, care ne apropie în mare măsură de înțelegerea unor mecanisme patogenice ale colagenozelor, este vorba de o hipersensibilitate față de antigeni produși de țesuturile proprii ale individului-autoantigeni. S-a demonstrat, experimental, că molecule simple ca cea de sulfonamidă (Rich, 1948) sau de Sedormid (Ackroyd, 1955) pot acționa ca haptene, combinate cu proteinele proprii ale unui individ și să dea reacții de hipersensibilitate imediată sau întârziată (1, 243). De pildă, reacția la Sedormid este datorită combinației dintre medicament și trombocite; combinația medicament-trombocit este în acest caz antigenul.

Aceste experiențe simple au dus la încheierea conceptului de *reacție autoimună*.

După Gardner, (119), această reacție este posibilă în trei circumstanțe :

a) *Alterări celulare.* Celulele normale ale unui individ suferă, în anumite condiții, alterări, de așa natură, încît sistemul său imunologic le consideră ca străine și elaborează reacții corespunzătoare. Asemenea alterări celulare pot fi produse prin infecții bacteriene sau virale, prin agenți chimici (medicamente citotoxice) sau fizici (radiații ionizante). Reacții asemănătoare pot fi determinate prin alterări celulare consecutive unor mutații cu caracter genetic.

b) *Alterări tisulare.* Uneori, alterările tisulare, mai ales ale membranelor bazale sau de înveliș, duc la un contact direct între aceste țesuturi și țesutul reticulo-histiocitar formator de anticorpi. Asemenea fenomene se întâlnesc la nivelul tiroidei, când, prin infecții sau neoplazii, acinii glandulari, ca urmare a alterării membranei bazale acinare, vin în contact cu elementele sistemului reticulo-histiocitar (S.R.H.) și, consecutiv, tiroglobulina devine capabilă să producă autoanticorpi împotriva țesutului propriu. Același proces se observă și în cristalin. Varietatea agenților care fac posibil acest contact direct între țesuturi în mod normal „păzite” și sistemul formator de anticorpi este foarte mare.

c) *Defecte ale mecanismelor imunitare.* Iradierea sau distrugerea chimică a S.R.H. pot provoca tulburări importante în producerea de anticorpi. Într-un astfel de caz, dacă sînt injectate celule imunologic-competente de la un alt individ, ele sînt capabile să reacționeze împotriva țesutului-gazdă și să producă ceea ce s-a numit *boala omologă*. Același proces se produce dacă, la animale nou-născute și care posedă o toleranță imunitară, se introduc celule limfoide de la alte animale din aceeași specie; celulele transferate vor determina o reacție imună împotriva propriilor țesuturi ale animalului-gazdă. La aceste animale, creșterea și dezvoltarea sînt întîrziate, ele devin anemice, leucopenice ș.a.m.d.

Toate reacțiile antigen-anticorp produse de antigeni endogeni sînt reacții de hipersensibilitate de tip întîrziat.

Bolile autoimune posedă o serie de trăsături foarte apropiate de cele ale bolilor de collagen. După părerea lui Mackay și Burnet (1976), aceste trăsături sînt următoarele:

1. Creșterea γ -globulinelor plasmatică, care, după cum se știe, reprezintă fracțiunea proteică cu cei mai mulți anticorpi.
2. Infiltrații limfocitare și plasmocitare în diferite organe.
3. Asocierea cu alte tulburări imunitare (de exemplu: anemia hemolitică).
4. Prezența în plasmă a celulelor lupice și a factorilor antinucleari considerați a fi anticorpi.
5. Răspuns terapeutic favorabil la derivații cortizonici.

Rolul autoanticorpilor în patologie

Autoimunitatea presupune o reacție imunitară între un antigen și un anticorp, produși al aceluiasi organism. Ca expresie a acestor reacții apare un grup de boli (în continuă extensie) denumite *boli autoimune*.



În aceste boli se găsesc autoanticorpi circulanți și există o hiperplazie a țesuturilor limfoide (grămezi dense de limfocite, formarea de foliculi limfoizi etc.).

Anticorpii din aceste boli nu sînt specifici numai individului purtător, ci au o specificitate de țesut sau de organ pentru specii animale diferite. Dacă acești anticorpi sînt puși în contact cu celule imunologic-competente (imunocite), provoacă antigeni omologi ; acest mecanism stă la baza producerii experimentale a tiroiditei Hashimoto prin injectare la animal a extractului tiroidian și a adjuvantului Freund. Pot fi formați de asemenea anticorpi antinucleari, anti-ADN, anti-nucleoproteină.

Rolul patogenic al autoanticorpilor. Autoanticorpii reacționează ca antigenii omologi : autoanticorpii anti-hematie dau anemia hemolitică imună ; un ser imun anti-gammaglobulină marcată determină fixarea γ -globulinelor, constatată prin imunofluorescență, pe secțiunile dermo-epidermice din L.E.D. sau în glomerulii nefritei lupice. Este greu să se afirme însă că acești autoanticorpi produc ei înșiși leziunile anatomice, mai ales datorită faptului că nu există un raport între cantitatea acestor anticorpi (factor L.E., factor reumatoid etc.), și gradul de evolutivitate a bolii, după cum transfuzia acestor anticorpi la indivizi sănătoși nu produce boala. De aceea, astăzi există încă întrebarea dacă grupul respectiv de boli să fie denumit *prin* autoanticorpi sau *cu* anticorpi. De asemenea, un mare semn de întrebare îl ridică faptul că, de multe ori, apariția autoanticorpilor este consecutivă bolii (anticorpi anti-ficat, la sfîrșitul hepatitei virale ; anti-miocard, după infarct ; anti-rinichi, în timpul evoluției glomerulonefritei etc.).

Dacă pentru hematii, leucocite și trombocite, autoanticorpii au un rol patogen incontestabil, existînd și posibilitatea de *transfer pasiv* de anticorpi împotriva celulelor sanguine (antieritrocitari, leucoaglutinine, antiplachetari), producerea leziunilor parenchimatose este mai complexă, modelele experimentale nereușind să realizeze și condițiile homeostaziei imunitare.

Unele lucrări ale Nannei Svartz (291), asupra factorului reumatoid ne sugerează explicația că, uneori, ceea ce considerăm anticorp, ca în cazul acestui factor, poate fi doar un metabolit produs printr-un proces enzimatic anormal (imunitar), în anumite celule ale organismului (limfocite și fibroblaști).

Rolul diagnostic al autoanticorpilor. Se poate afirma că descoperirea autoanticorpilor într-o boală dovedește caracterul ei autoimun, fără a aduce totdeauna precizări asupra cauzei acesteia. Găsirea autoanticorpilor este de mare ajutor în diagnosticul bolilor autoimune, iar prezența acestora la rudele unor bolnavi cu asemenea boli semnalează faptul, deosebit de important, al unei predispoziții genetice

la autoimunizare. Asemenea autoanticorpi au fost găsiți în familiile bolnavilor cu lupus eritematos diseminat, tiroidită Hashimoto, etc.

Se poate spune, potrivit și părerii lui Mackay, că prezența autoanticorpilor reprezintă dovada cea mai elocventă în sprijinul originii autoimune a unei boli ; aceștia semnaleză o alterare a toleranței imunitare naturale a unui organism, a cărei consecință este apariția procesului patologic menționat.

Interpretări cibernetice în patogeneza colagenozelor

Interpretările cibernetice și rolul lor euristic pot fi îndreptate spre 2 verigi importante ale lanțului patogenetic din bolile colagenului : fiziopatologia microvasculară și fenomenele imunitare ; bineînțeles că aceste verigi sînt nemijlocit legate între ele, interdependente.

În interpretarea cibernetică a colagenozelor, un rol important îi revine fondatorului „medicinii cibernetice“, Masturzo (1959), care, plecînd de la datele de fiziopatologie microvasculară cunoscute, și cu ajutorul stimulării sistemului vascular prin injecții de proteine, de substanțe toxice sau hormonale, prin excitații electrice sau ultrasonice, elaborează conceptul de „vascularitate“ pentru a desemna ansamblul funcțiilor vasculare sau „potențialul fiziologic“ vascular. Alterările acestui „potențial“ constituie „dezvascularitatea“ (178).

Se știe că la baza ciberneticii se află teoria mecanismelor reflexe (*feed-back*, conexiunea inversă sau contrareacția), care permite înțelegerea unor procese complexe din funcționarea mașinilor electronice și a materiei vii. În esență este vorba de un proces care constă în capacitatea de a culege *informații*, de a le traduce în *mesaje*, care sînt trimise unui organ central care le recepționează, elaborînd răspunsuri adecvate, ordine, pentru a menține o stare de echilibru sau homeostazie. Așadar, organul central (în cazul organismului animal, — centrii nervoși) acționează ca „operatorii informaționali“ din mașinile cibernetice care transformă mesajele în ordine, în conformitate cu un anumit program : starea fiziologică necesară organismului.

În domeniul bolilor reumatismale și al colagenozelor, programul este reprezentat de homeostazia țesutului conjunctiv sau starea de „vascularitate“. Orice agresiune acționează asupra ariei informaționale vasculare, producînd un stimul neobișnuit, o eroare informațională care este transmisă către centrii nervoși. Această eroare acționează prin *feed-back* asupra dispozitivelor de reglaj funcțional ale țesutului conjunctiv, a căror tulburare devine, la rîndul ei, cauza unor alterări în substanța fundamentală conjunctivă sau în fibre-substratul morfolologic al collagenopatiilor.

Potrivit părerii lui Masturzo, peretele vascular, separînd mediul exterior de cel interior, constituie o „suprafață informațională”, adică un receptor de informații care sînt transmise organelor nervoase, în

Unitate neurovasculară

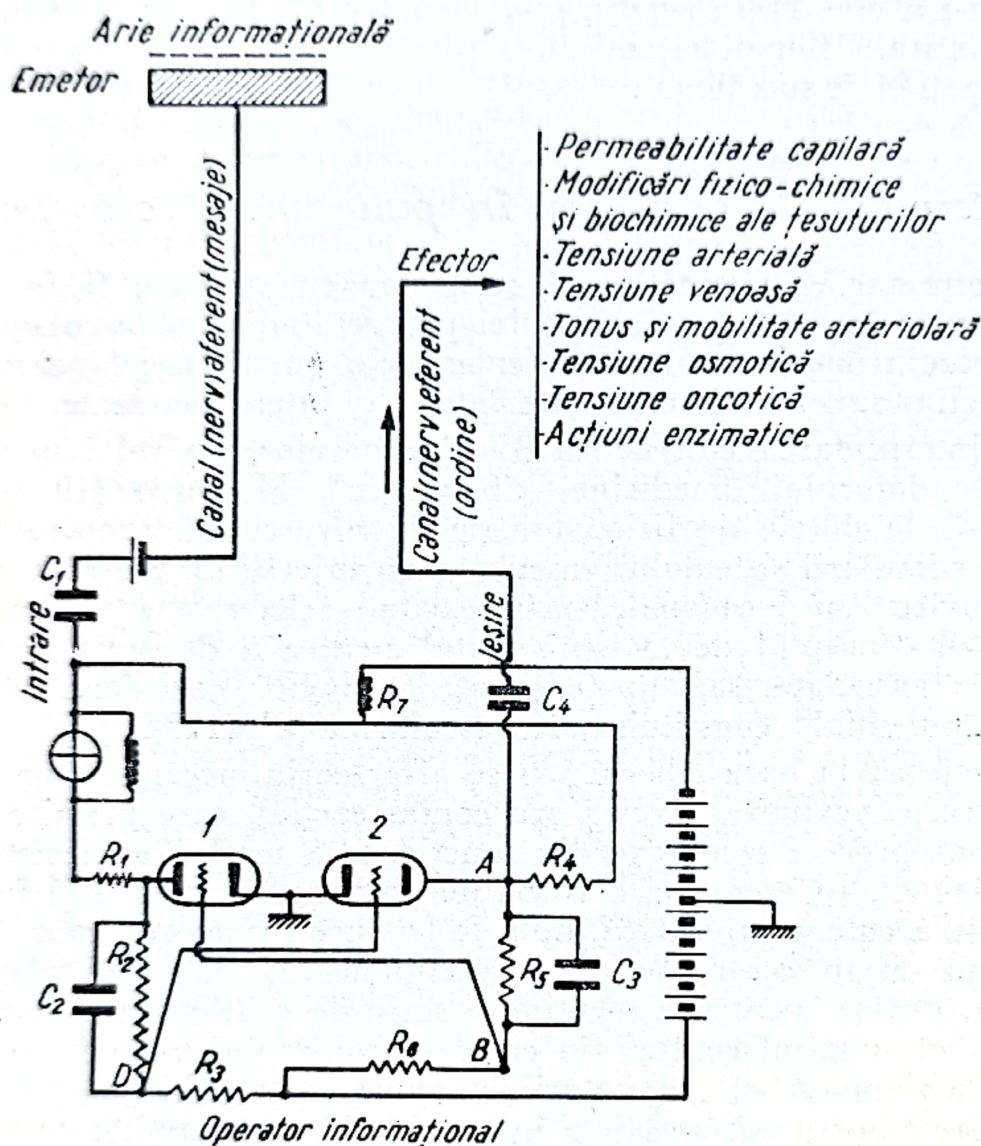


Fig. 9. — Schema cibernetică a funcției de vascularitate (după A. Masturzo).

1 și 2 — tuburi electronice sau transistori; $R_1 - R_7$ — rezistențe; $C_1 - C_4$ — condensatori. (Acest circuit al unui operator informațional evocă structura centrilor nervoși).

care sînt transformate în ordine către organele efectoare, alterînd un număr diferit de astfel de celule-gazdă (fig. 9).

O serie de studii făcute cu ajutorul izotopilor radioactivi, care dau unele amănunte asupra reacțiilor celulare la antigeni (Speirs, 1964), permit schițarea unei interpretări cibernetice imunitare (278).

Față de substanțele străine, organismul răspunde cu o succesiune de reacții caracteristice. În contactul cu un germen microbial sau cu alte substanțe antigenice care au trecut barierea cutanată, apare prima reacție de apărare activă a organismului: afluxul de polimorfonucleare neutrofile care, prin mișcări amiboide, înglobează particulele de antigen și, prin enzimele pe care le conțin, încep digestia acestor particule. După câteva ore, neutrofilele care au acționat se fragmentează și se rup; de aici rezultă substanțe complexe — resturi leucocitare și antigenice care determină o a doua reacție de apărare, în care limfocitele și monocitele fagocitează aceste resturi. Aceste celule își măresc protoplasma, degenerază și eliberează, ca mastocite, heparină, serotonină, histamină și alte substanțe care sporesc fenomenele inflamatoare.

Lanțul reacțiilor imunitare continuă: un mare număr de antigeni care n-au putut fi distruși sînt transportați de macrofage în splină, limfoganglioni și în țesutul limfatic, din alte organe, unde trec de la o celulă la alta. Prezența unor asemenea resturi antigenice în organele limfatice va schimba succesiunea reacțiilor imunitare în cazul unui nou aport de antigeni similari. Astfel, la o nouă prezență de antigeni intervin nu numai neutrofilele, care iau contact cu substanța străină, ci și macrofagele, producîndu-se o reacție imunitară puternică. Macrofagele sînt cele care transmit informația imunitară plasmocitelor; acestea vor produce anticorpi, pînă cînd antigenul este distrus sau neutralizat. Dacă agresiunea a produs o serie de leziuni tisulare, organismul se poate comporta față de resturile sale tisulare ca față de niște corpi străini, de o eroare de recepție, elaborînd anticorpi (autoanticorpi) agresivi împotriva propriilor țesuturi.

Acești anticorpi pot fi anti-țesut conjunctiv, ca în reumatismul acut, sau anticorpi foarte variați, ca în lupusul eritematos diseminat, ceea ce dovedește că însuși sistemul de formare a anticorpilor este lezat.

În ansamblu, aceste fenomene se leagă de mecanismele fundamentale ale sintezei proteinelor, de sinteza unor enzime speciale și de punerea în acțiune a acizilor nucleici. Aplicarea teoriei informațiilor la sinteza proteinelor, de către Jacob și Monod, este un model de interpretare cibernetică și în reglarea fenomenelor imunitare.

În nucleul celular se găsește ADN format din *gene structurale*, cuprinzînd informația genetică, fiecare dintre aceste gene avînd mulajul, matricea unei enzime. Tot aici se găsește și o altă genă, denumită *operator*, un fel de comutator chimic care declanșează sau nu activitatea genelor structurale. Acest grup de gene formează o unitate funcțională, denumită de Jacob și Monod *operon* (147). Acțiunea comutatorului operatorului în vederea sintezei unei anumite enzime este declanșată de *represor*, un fel de termostat sensibil la o cantitate

extrem de precisă a unei substanțe sau la absența alteia. Această sensibilitate la conținutul mediului celular comandă acțiunea asupra genelor operator. Represorul se găsește în citoplasmă, este sintetizat

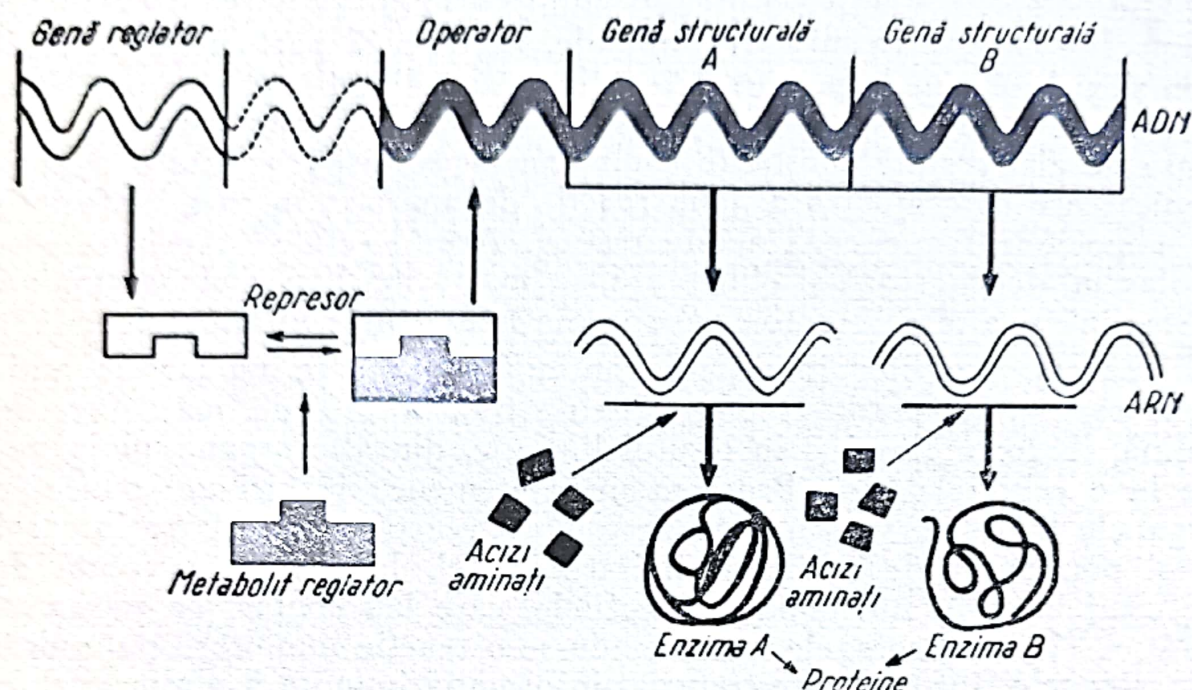


Fig. 10. — Schema controlului sintezei celulare a proteinelor

și stă sub controlul unei alte varietăți de genă, *genă reglor*, (fig. 10).

Starea metaboliților celulari comandă sinteza proteică sau enzimatică necesară homeostaziei, în modul următor: un metabolit, de pildă lactoza, sub o anumită concentrație, pune în acțiune represorul; acesta blochează gena operator care comandă genele matriceale pentru enzimele lactozei. Mecanismul este invers când lactoza este în exces: ea va inhiba acțiunea represorului, acesta nu va mai bloca gena operator și sinteza enzimei care reduce lactoza celulară va fi activată.

Bineînțeles, genele structurale sau matriceale, prin ARN-m, acționează asupra ARN-s, care va grupa aminoacizii din citoplasmă în polipeptide sau enzime.

Ponderea diferențiată a tulburărilor imunitare în patogeneza bolilor collagenului

În patologia țesutului conjunctiv se întâlnesc diferite forme de tulburări imunitare, descrise la începutul acestui capitol.

Hipersensibilitatea imediată, produsă de anticorpi circulanți, poate fi întâlnită în periarterita nodoasă, mai ales în acele cazuri în care terapia sulfonamică este implicată în etiopatogenie. Sulfonamidele joacă rolul unor haptene care, combinate cu proteinele proprii, determină o specificitate antigenică; aceasta, în urma unor administrări repetate de asemenea antigeni, duce la leziuni arteriolare. Purpura consecutivă administrării de Sedormid și degenerescența fibrinoidă care se constată în diferite stări similare fenomenului Arthus se înscriu în aceeași ordine de idei.

În reumatismele Bouillaud-Sokolski se realizează o combinație între hipersensibilitatea imediată și autoimunizarea consecutivă. Aici antigenul aflat în streptococul β -hemolitic induce formarea de anticorpi antistreptococici; aceștia se pot lega de celulele miocardice ale gazdei și pot produce un compus chimic capabil să determine o reacție autoimună împotriva celulelor miocardice, modificate în prealabil de anticorpi antistreptococici.

Sensibilitatea întârziată poate fi remarcată la cea mai mare parte a bolilor țesutului conjunctiv. Această hipersensibilitate, după cei mai numeroși și competenți autori, are o origine autoimună (Waksman, 1962; Mackay și Burnet, 1963; Busch și Lowel, 1963 etc.).

În poliartrita reumatoidă (P.R.), leziunile se caracterizează prin infiltrații cu limfocite și plasmocite, alcătuind o reacție celulară asemănătoare celei din hipersensibilitatea întârziată; în plus, aceste celule sînt pironinofile, proprietate tinctorială caracteristică celulelor formatoare de anticorpi.

Zwajfler (1965) elaborează o interesantă teorie asupra patogenezei inflamației articulare în P.R. După acest cercetător, la început apare o inflamație sinovială (secundară infecțiilor, reumatismelor etc.); această inflamație eliberează nucleii polinuclearelor, fenomen comun tuturor indivizilor. La indivizii cu predispoziție pentru poliartrita reumatoidă, resturile nucleare fixează la suprafața lor anticorpi antinucleari. Astfel se formează un complex antigen-anticorp care va fixa el însuși factorul reumatoid prezent în cavitatea sinovială. Particula astfel formată este fagocitată, dezvoltînd celula cu incluzie sau *ragocitul* găsit în mod constant în lichidul sinovial în P.R. Fagocitoza dezintegrează leucocitul fagocitant, eliberează enzime flagogene care întrețin inflamația, răspîndește fragmentele nucleare, care se fixează din nou la anticorpii antinucleari. Astfel se formează un ciclu autoîntreținut pe o cale dublă (325).

Delbarre și colab. (1965) produc, în mod experimental, ragocite, punînd în contact leucocite normale cu complexe antigen-anticorpi (ovoalbumină-antiovoalbumină, polizaharid streptococic—antiser streptococic etc.), în timp ce leucocitele alăturate numai unuia dintre ele-

mentele complexului (numai antigen sau numai anticorp) nu produc celulele cu incluzie caracteristică poliartritei reumatoide (80).

Dacă este evident faptul că P.R. este o boală autoimună bazată pe o hipersensibilitate întârziată, nu se poate însă spune cu siguranță dacă perturbarea imunitară este cauza primară a procesului patologic sau dacă procesul imunitar nu este, cumva, secundar unei agresiuni infecțioase sau enzimatică. Nu poate fi exclusă nici posibilitatea ca ambele alternative, precum și factorul genetic să aibă, de la caz la caz, roluri precumpănitoare.

În lupusul eritematos diseminat (L.E.D.), rolul factorului imunitar este subliniat prin creșterea γ -globulinelor și prezența unor anticorpi variați (antinucleari, autonucleoproteină, etc.). Se constată de asemenea agregate de material bazofilic, ceea ce indică proveniența lor din nucleii celulari și anticorpii globulinici. Boala întrunește, de asemenea, toate criteriile menționate pentru a fi considerată ca autoimună.

În periarterita nodoasă (P.A.N.) datele experimentale și biologice pledează pentru existența unui factor prim străin (uneori chimic), care induce un mecanism imun pentru a forma celule capabile să fabrice anticorpi care să reacționeze cu țesuturile proprii.

Cu privire la dermatomiozită și sclerodermie, cercetările sînt mai puțin dezvoltate. Deși și în aceste boli există numeroase indicii în sensul tulburării autoimunitare (factori antinucleari, prezența numeroaselor limfocite și plasmocite în leziuni, răspunsul favorabil la corticoizi etc.), totuși dovezile sînt mult mai sărace decît în cazul celorlalte colagenoze.

Rezumat

Principalele modificări morfologice și fenomene clinice din colagenoze au la bază o stare de hipersensibilitate, datorită căreia organismul răspunde, prin reacții inflamatoare locale sau generale, față de antigenii formați din substanțe străine sau din țesuturile proprii ale organismului. Răspunsul neobișnuit al organismului este datorit formării unor anticorpi, ca urmare a modificărilor care au intervenit în structura acizilor nucleici și, implicit, în sinteza proteinelor. Celulele aparținînd seriei limfocitare mari depozitează întreaga „memorie” imunitară, moștenită sau dobîndită, a organismului; această memorie rămîne reprimată (latentă) pînă cînd, în anumite condiții, este indusă (stimulată) în mod specific. În bolile autoimune, din care fac parte și colagenozele, starea timusului joacă un rol important. Cu ajutorul teoriei informației se poate explica succesiunea fenomenelor imunitare, precum și caracterul prelungit autoîntreținut al acestora.

III. Acțiunea hormonilor și a infecțiilor asupra țesutului conjunctiv

Problema modificărilor țesutului conjunctiv sub acțiunea hormonilor și a schimbării cursului infecțiilor sub influența ei este în plină dezvoltare ; fără încetare apar mereu date noi. Dar dacă studiile clinice care afirmă rolul hormonilor asupra infecțiilor sînt tot mai numeroase, cercetările care să urmărească, în paralel, modificările țesutului conjunctiv sînt relativ puține.

Cele mai numeroase date din cele existente pînă în momentul de față sînt obținute pe cale experimentală și o mică parte dintre ele, mai ales privitoare la hormonii suprarenali, se leagă de observații clinice.

Este sigur că din concluziile reieșite din cercetările experimentale și observațiile clinice se poate contura importanta influență pe care o au hormonii asupra infecțiilor, prin intermediul țesutului conjunctiv. Ne vom mulțumi numai să schițăm această problemă, căci abordarea ei largă depășește obiectivul nostru. În acest cadru vom insista în special asupra fenomenelor legate de colagenoze.

Hipofiza anterioară

Hipofiza anterioară acționează direct prin hormonii somatotrop, adrenocorticotrop, tireotrop etc.

Hormonul somatotrop. Acest hormon este un stimulent al țesutului conjunctiv. Sub acțiunea sa, fibroblaștii devin mai mari și au o evoluție mai rapidă. Țesutul de granulație crește mai repede, vascularizația lui se dezvoltă mai bine. Se constată totodată și o înmulțire a fibrelor de collagen. Numărul celulelor conjunctive crește, de asemenea, în mod simțitor.

Administrarea de hormon somatotrop la șobolani normali sau chiar hipofizectomizați duce la o creștere importantă a plasmocitelor și a mastocitelor, precum și la o acumulare de material muco- și glicoproteic în organele limfatice.

Rolul hormonului somatotrop în infecții nu este încă bine cunoscut. După unii autori (Selye, 1951), acest hormon ar putea să împiedice acțiunea cortizonului în infecții (266).

Hormonul somatotrop hipofizar își exercită acțiunea de stimulare a fibroblaștilor, a fibrelor colagenice și a țesutului de granulație în general, atât la animalele normale, cât și la cele la care, prin injectare de cortizon, s-a obținut anterior o inhibare a creșterii celulare și fibrilare. În acromegalie și gigantism, fibrele colagene sînt îngroșate, iar producerea de material intercelular este considerabil crescută.

Hormonul tireotrop. Acest hormon, care stimulează tiroida, are și un efect direct asupra țesutului conjunctiv, cu atât mai însemnat, cu cât se exercită direct asupra substanței fundamentale. Tireotropina produce o acumulare de acid hialuronic în spațiul retrobulbar. Asboe-Hansen observă concomitent și o acumulare de mastocite, care, după acest autor, produc, prin granulațiile lor, acidul hialuronic. Acesta are o marcată putere de a lega apa și astfel se explică, probabil, edemul retrobulbar și exoftalmia din hipertiroidism (8). În țesutul retrobulbar s-a găsit o cantitate crescută de hexozamină, care este un produs de depolimerizare a mucopolizaharidelor și indică o creștere a acestor compuși.

Tireostimulina are, în general, un efect stimulator asupra țesutului conjunctiv: pe lângă creșterea mastocitelor și a cantității de acid hialuronic, se produce și o activare a „fenomenului de difuziune”, datorită scăderii vîscozității substanței fundamentale.

În exoftalmia progresivă malignă s-a constatat, la om, o creștere a cantității de tireotropină în sângele circulant, care poate acționa, după cum se va vedea mai departe, direct asupra țesuturilor.

Hormonul tireotrop produce și o mobilizare a grăsimilor din depozitele lor normale, cu depunere în mușchi, ficat și rinichi (8). Creșterea cantității de mucopolizaharide din substanța fundamentală, sub influența tireotropinei, nu se produce numai în spațiul retrobulbar, ci și în regiunea perirenală, peritesticulară, axilară, pretibială. În plus se mai observă acumulări intrasarcolemice de mucopolizaharide în mușchi (10).

Toate aceste modificări se datoresc acțiunii directe a hormonului asupra țesuturilor, dovadă faptul că ele se pot produce și la animalele tiroidectomizate.

Hormonul tireotrop hipofizar are deci, în general, un efect stimulator asupra țesutului conjunctiv, opus efectului inhibitor al cortizonului.

Hormonul adrenocorticotrop (ACTH). Acest hormon acționează prin intermediul corticosuprarenalei, prin mobilizarea hormonilor de

tipul cortizonului. Unele afirmații, după care ACTH ar avea, în unele cazuri, efecte diferite de cele ale cortizonului asupra patogeneității unor microbi nu sînt confirmate.

Ceea ce se poate afirma, și în urma experienței acumulate de noi, este faptul că ACTH acționează mult mai rapid decît cortizonul.

Tiroida

Tiroxina are un efect stimulent asupra țesutului conjunctiv numai la animalele tiroidectomizate. La animalele normale, acțiunea acestui hormon asupra țesutului conjunctiv este încă nelămurită.

În *mixedem* se observă acumularea în derm a unei substanțe mucinoase, colorabilă metacromatic cu albastru de toluidină; se găsesc, de asemenea, acumulări de mastocite. Atît acidul hialuronic, cît și acidul condroitinsulfuric se găsesc în cantități crescute. Fenomenul de difuziune a hialuronidazei este mult crescut în mixedem, iar datorită acidului hialuronic țesuturile conțin o cantitate foarte mare de apă.

Tiroxina face ca mastocitele să dispară sau să devină mai mici și fără granulații. Ea face să dispară și metacromazia substanței fundamentale. În *tireotxicoză*, substanța fundamentală nu mai este aproape de loc metacromatică, iar mastocitele sînt foarte rare.

În mod normal, există un echilibru între glanda tiroidă și hipofiză, tireotropina stimulînd secreția de tiroxină, iar aceasta la rîndul ei, inhibînd producerea de tireotropină.

Inhibarea tiroidei duce la o preponderență marcată a hormonului hipofizar tireotrop, care produce modificările mixedematoase. Mixedemul beneficiază de pe urma tratamentului cu tiroxină.

Hormonii sexuali

După unii autori, acești hormoni (estrogenii, testosteronul) ar avea un rol inhibitor asupra țesutului conjunctiv. Ei ar exercita o acțiune indirectă, opusă acțiunii hormonului somatotrop (145).

Hormonii estrogeni. Experimental, se constată că hormonii estrogeni măresc rezistența animalelor la vaccină și tuberculoză (105).

Sub influența acestor hormoni se produce o acumulare marcată de mucopolizaharide metacromatice, în special de acid hialuronic, în pielea din jurul organelor sexuale, la maimuțe. Pielea devine extrem de dură, se tumefiază. Difuziunea se face foarte greu. Prin injectarea de hialuronidază, țesuturile se înmoaie.

Printr-un fenomen asemănător s-ar putea explica unele fenomene infiltrative pe care le prezintă femeile înaintea și în timpul perioadei menstruale.

Testosteronul. Sub influența acestui hormon s-a constatat proliferarea creștei cocoșului, în care țesutul conjunctiv devine foarte bogat în acid hialuronic. Substanța fundamentală capătă o vîscozitate scăzută, cu o metacromazie foarte accentuată, iar țesutul conjunctiv, un caracter lax. Se produce, în același timp, și o dezvoltare importantă de fibroblaști.

Hormonul de sarcină produce modificări ale țesutului conjunctiv în sensul unei proliferări tisulare, în special în regiunea simfizei pubiene. În substanța fundamentală a acestui țesut conjunctiv se petrec depolimerizări, astfel încît ea devine mai fluidă; în acest fel cu timpul, se produce, o relaxare a simfizei pubiene, necesară în timpul travaliului. Pentru acest motiv hormonul poartă denumirea de relaxină (145).

Hormonii corticosuprarenali

Dezoxicorticosteronul (DOCA) este un stimulator al elementelor țesutului conjunctiv. Sub influența acestui hormon se dezvoltă țesutul de granulație și cresc fibrocitele. În linii generale, are o acțiune asemănătoare cu cea a hormonului somatotrop. Există totuși o deosebire: în timp ce hormonul somatotrop stimulează formarea fibrelor colagene, dezoxicorticosteronul pare să inhibe dezvoltarea acestor fibre (10).

DOCA este antagonist față de acțiunea inhibitoare a cortizonului.

Cortizonul are o acțiune intensă asupra tuturor componentelor țesutului conjunctiv. Fibroblaștii descresc numeric, devin mai mici, iar nucleii lor, picnotici. Acțiunea cortizonului asupra mastocitelor este foarte importantă. Administrarea de cortizon produce o scădere a numărului de mastocite. Cele care persistă au un aspect ratatinat, iar forma lor devine neregulată. Prin microscopie electronică se poate constata că în citoplasmă apar vacuole. Granulațiile se modifică și ele; uneori, se conglomerază, iar metacromazia dispare.

Am arătat că potrivit părerii lui Asboe-Hansen, mastocitele secretă acidul hialuronic — una dintre mucopolizaharidele substanței fundamentale. Cortizonul, prin efectul său inhibitor asupra mastocitelor, va influența și substanța fundamentală. Într-adevăr, Asboe-Hansen a arătat că substanța metacromatică hialuronidazosensibilă scade foarte mult sub influența cortizonului. Se produc deci modificări cantitative și calitative în compoziția acidului hialuronic. După injectarea de cortizon se produce o inhibare a acțiunii hialuronidazei în derm. În schimb, difuziunea anumitor coloranți sau a unor indicatori radioactivi rămîne neschimbată sau poate să crească. Asboe-Hansen interpretează acest lucru ca o scădere cantitativă a acidului hialuronic, astfel încît enzima hialuronidazică nu mai are un substrat asupra căruia

să poată lucra. Așadar, „cortizonul lucrează chiar asupra sursei de substanță fundamentală” (Asboe-Hansen) (9).

Am arătat că și fibroblaștii sînt inhibați de cortizon. În acest fel și fibrilogeneza este oprită, fenomen care s-a putut observa și în culturi de țesuturi. La animalele de experiență tratate cu cortizon, dermul se subțiază; fibrele elastice nu sînt modificate. Cortizonul, ca și compusul F, ca și ACTH, produce o întîrziere în apariția țesutului de granulație, deci și în vindecarea rănilor. Vascularizația țesutului de granulație este mult redusă, fibroblaștii sînt puțini și ratati-nați, reticulina nu se formează, substanța fundamentală nu se depune, iar mastocitele sînt foarte puține. Țesutul de granulație format în asemenea condiții consumă mai puțin oxigen decît la un animal normal (11). Pentru explicarea tuturor acestor fapte s-au făcut cercetări generale, relative la întreaga reacție a organismului. Astfel, s-a remarcat că se produc o serie întreagă de procese reactive binecunoscute astăzi: scade anabolismul proteinelor, crește catabolismul și apare proteinuria.

La înțelegerea acestui mecanism complex ajută și o serie de rezultate ale cercetărilor acad. Benetato și colab. în legătură cu rolul sistemului nervos și al suprarenalelor (20).

Inhibiția sintezei proteinelor care stau la baza anticorpilor are repercusiuni asupra acestora. Formarea și punerea în circulație a anticorpilor este redusă (103). Numărul de plasmocite scade, de asemenea, consecutiv administrării de cortizon; se știe că de plasmocite este legată sinteza γ -globulinelor, care au un rol important în formarea anticorpilor.

Hormonii de tipul cortizonului intervin deci în procesul de formare a anticorpilor, prin inhibiția sintezei proteinelor care formează anticorpi și, poate, și prin inhibarea masivă a celulelor de tip plasmocitar. Trebuie să adăugăm, însă, că nu pare probabil ca întreaga acțiune a cortizonului în infecții să poată fi explicată numai prin acest mecanism.

S-a mai constatat că, în circulația capilară, cortizonul frînează marginația leucocitară și scade exoseroza (103) (fig. 11, 12, 13).

Revenind la problema țesutului de granulație, trebuie accentuat că hormonul cortizonic inhibă creșterea sa, atît în cazul administrării generale, cît și prin aplicarea locală. Deci, pe lîngă mecanismul de oprire a sintezei proteinelor, cortizonul lucrează și direct asupra fibroblaștilor, asupra mastocitelor, asupra substanței fundamentale și asupra fibrilogenezei. Pentru producerea acestor efecte este însă nevoie de anumite doze de cortizon; cantitățile foarte mici nu au efect.

Vindecarea fracturilor este și ea mult întîrziată prin administrarea de cortizon; fibroplazia apare tîrziu (237).

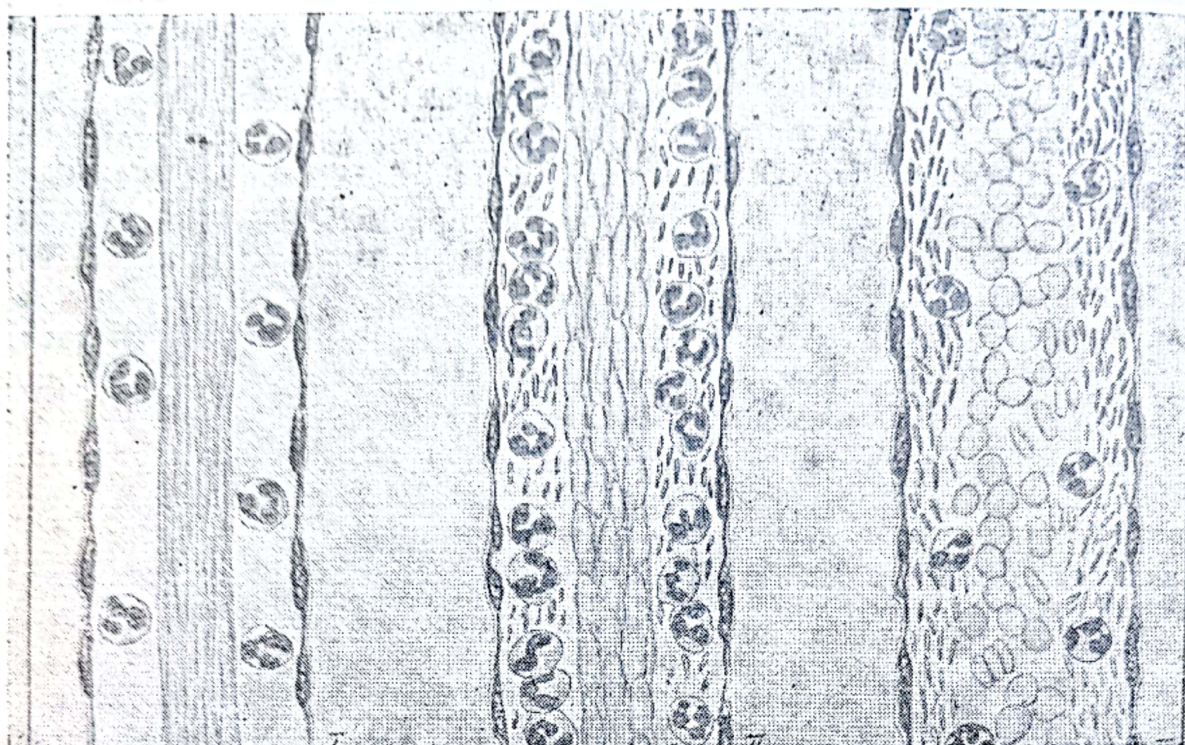


Fig. 11. — A—

I — vas cu curent sanguin normal : hematiile în curentul axial, leucocitele așezate marginal ; II — capilar în timpul unui proces inflamator incipient. Curentul axial este încetinit. Marginația leucocitară este foarte accentuată ; III — capilar în timpul unui proces inflamator înaintat, după tratamentul cu cortizon. Leucocitele sînt în număr mult mai mic și nu aderă de peretele vasului. În curentul axial circulația este mult încetinită, iar hematiile nu sînt influențate de tratamentul cortizonic.

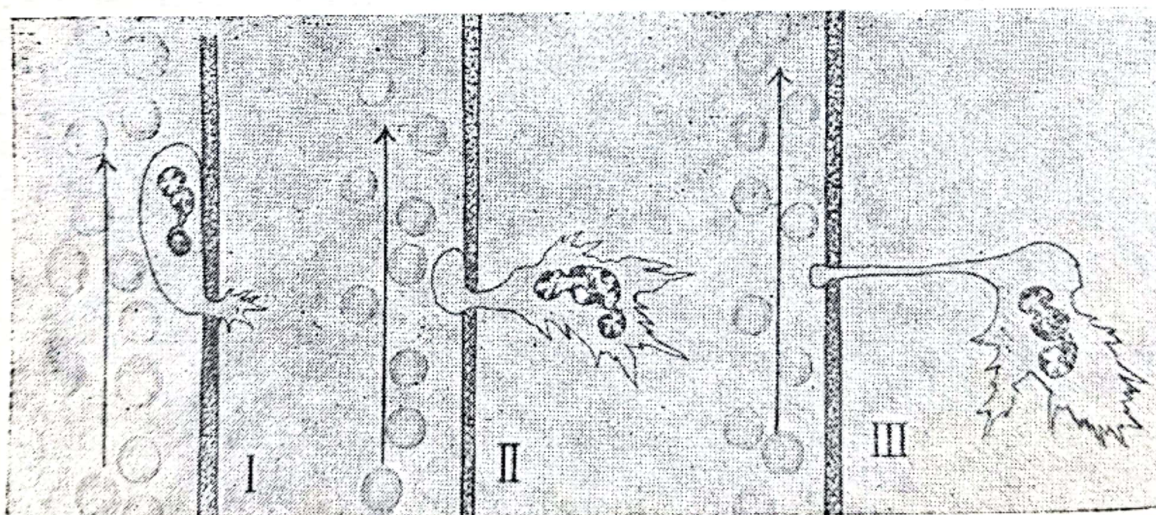


Fig. 11 B —

Diapedeza unui leucocit

(desen schematic după Thoma și Roussy).

I — leucocit alipit de peretele vasului ; o parte a protoplasmei s-a transformat în element pseudopodic și a traversat peretele vasului ; II — o mare parte a leucocitului a traversat peretele vasului ; III — diapedeza este aproape terminată. O singură prelungire pseudopodică se găsește încă prinsă în peretele vasului.

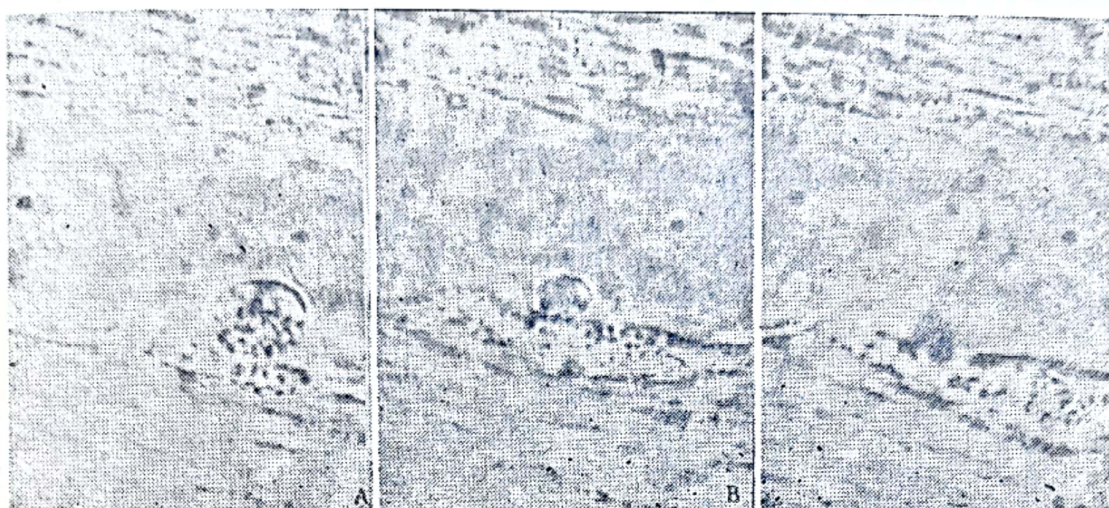


Fig. 12. — Diapedeza unui granulocit din peretele capilar.

B — se observă că leucocitul se găsește în spațiul perivascular, după ce părăsește vasul ; C — se poate observa că deschizătura se închide imediat după trecerea celulei. Fotografie la microscopul electronic (x 8 000) (după Zweifach).

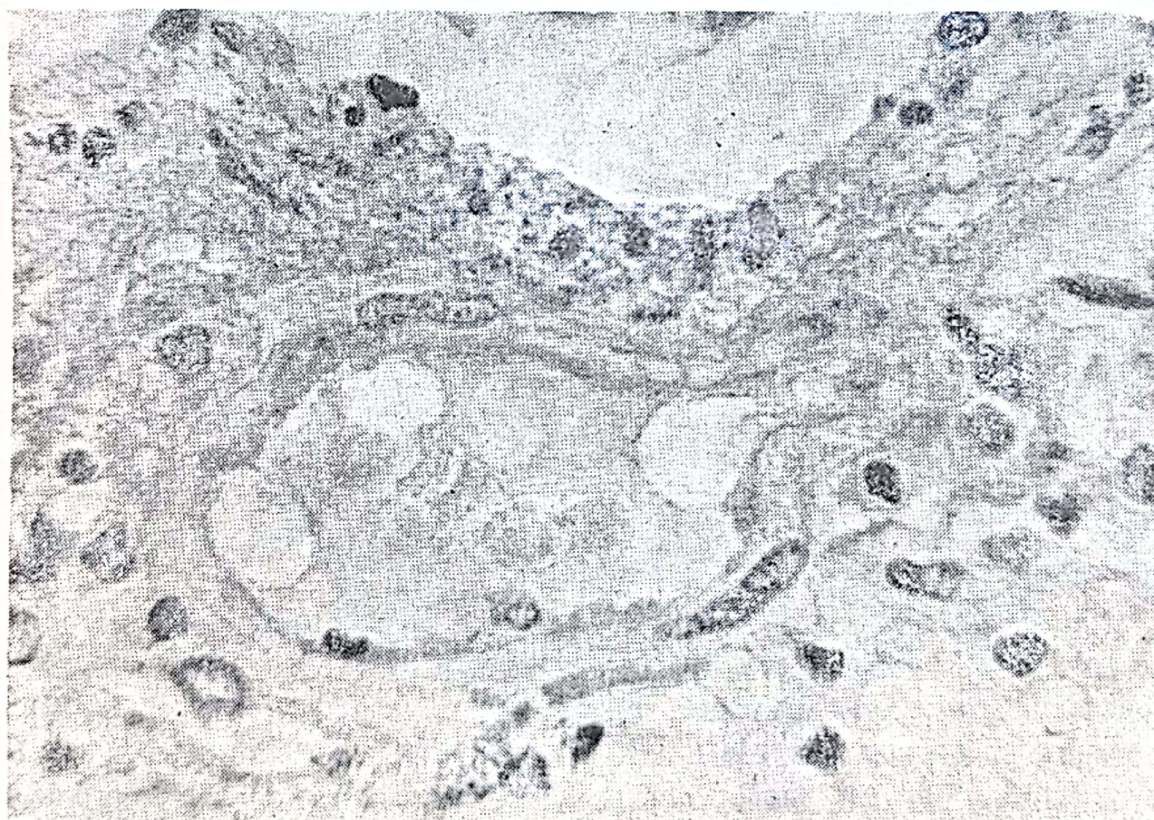


Fig. 13. — Diapedeză.

Se observă marginația leucocitară și leucocitele care au pătruns în perete sau care au părăsit vasul.

S-a preconizat întrebuințarea cortizonului pentru combaterea aderențelor postoperatorii. Într-adevăr, prin acțiunea sa de inhibare a creșterii țesutului conjunctiv, acest hormon are o acțiune favorabilă în prevenirea aderențelor. Pentru topirea aderențelor gata formate sînt necesare însă cantități foarte mari de cortizon, iar rezultatele obținute sînt contradictorii încă.

Modificările histochimice și citologice care au fost enumerate pot explica lipsa de reactivitate a țesutului conjunctiv față de infecții, după administrarea de hormoni de tipul cortizonului. Se produce un fel de astenie inflamatoare a țesutului conjunctiv.

Trebuie să se sublinieze faptul că, deși la prima vedere, hormonii de tipul cortizonului par să mărească patogenitatea microbilor, rolul lor se rezumă, în fond, doar la modificarea reactivității organismului, în special a țesutului conjunctiv. Cortizonul nu are nici un rol direct asupra virulenței sau multiplicării germenilor.

În legătură cu acțiunea cortizonului în infecții trebuie precizate o serie de probleme, mai ales datorită faptului că această substanță are o folosire tot mai largă. Acțiunea cortizonului nu trebuie privită schematic. Nu este cazul nici să se considere că acest hormon favorizează toate infecțiile, după cum ar fi greșit să se uite că adesea compusul E grăbește evoluția unor infecții.

Astfel, s-a constatat că, prin cortizon, se poate determina o reacție favorabilă a organismului față de unele infecții (pneumonia virotică, pneumonia cu pneumococi, febra tifoidă, hepatita virotică, scarlatina etc.) (52). În aceste infecții, tratamentul cu cortizon produce o scădere a temperaturii și o îmbunătățire a stării generale. Nu se observă însă nici o modificare în evoluția infecțiilor sau a caracterelor lor fundamentale.

Pe baza acestor constatări s-a recomandat, în unele infecții, ca tratamentul chimioterapic-antibiotic să fie asociat cu cel cortizonic. Se consideră că efectul favorabil produs în aceste boli s-ar datori unor acțiuni antitoxice ale hormonilor de tipul cortizonului împotriva toxinelor endo- și exogene.

Privitor la această problemă, ținem să subliniem că și în cadrul unor observații ale noastre, cortizonoterapia, aplicată în hepatita epidemică, a determinat o anumită îmbunătățire a stării generale și, poate, o scădere a procentului de evoluții sclerogene fără să se piardă din vedere însă și favorizarea steatozei hepatice; am observat, de asemenea, oarecare efecte în pneumoniile virotice. Ținînd însă seama de posibilitatea infectării secundare cu piogeni, tratamentul cu cortizon poate fi aplicat numai asociat cu antibiotice, de preferință după cunoașterea antibiogrammei.

Dacă în linii generale acesta ar fi modestul bilanț pozitiv al cortizonoterapiei în infecții, reversul medaliei este mai bogat. Se cunosc numeroase cazuri de redeșteptări ale unor infecții latente în timpul tratamentului cu cortizon al diferitelor colagenoze. Aceste procese pot intra în activitate, determinând tablouri clinice și morfologice de diseminare extensivă.

Cele mai evidente complicații apar în cazurile de infecții latente tuberculoase. În această boală, cortizonoterapia scade tendința spontană de localizare a bolii și favorizează diseminarea ei masivă. Asociindu-se antibiotice, riscurile se reduc considerabil.

Cavallero citează cazuri experimentale de infecții spontane la animale, la care au apărut necroze în plămâni, inimă, ficat etc. Germenii izolați din aceste focare nu au provocat însă la alte animale nici un fel de infecție (52). Nu credem că mecanismul de producere a proceselor patologice citat să fie legat de acțiunea cortizonului asupra infecțiilor. Socotim că, mai degrabă, necrozele experimentale au fost consecința unor tromboze, cunoscându-se acțiunea cortizonului în tulburarea fenomenelor de coagulare a sîngelui, prin inhibarea mastocitelor producătoare de heparină, precum și faptul că nu s-a reușit transformarea germenilor nepatogeni în patogeni, sub influența acestui hormon.

Experimental, la animale sănătoase tratate cu cortizon nu apar niciodată infecții intercurrente.

S-a constatat totuși, experimental și clinic, că prin compusul E se poate obține o scădere a rezistenței organismului față de infecții cu: stafilococi, streptococi, pneumococi, bacili Koch, brucele, virus gripal, virusul parotiditei epidemice, al encefalitei vaccinale, al poliomielitei, virusul Cocksackie, spirochete, tripanosome etc.

Rezumat

Cei mai mulți dintre hormoni au o acțiune dovedită asupra țesutului conjunctiv și, prin aceasta, asupra infecțiilor. Hormonul somatotrop hipofizar este un stimulator al țesutului conjunctiv. Tireotropina este stimulator, determinând, în anumite condiții și regiuni, o creștere în special a acidului hialuronic din substanța fundamentală; tiroxina stimulează țesutul conjunctiv la animalele tiroidectomizate; estrogenii inhibă țesutul conjunctiv, în special în ceea ce privește celulele și fibrele, modificând în anumite ocazii substanța fundamentală, în sensul unei polimerizări; testosteronul ar acționa în același sens asupra substanței fundamentale; dezoxicorticosteronul este un stimulator puternic al țesutului conjunctiv, dezvoltând țesutul de granulație și

fibrocitele ; cortizonul este principalul inhibitor al țesutului conjunctiv.

Hormonii de tipul cortizonului scad reacția celulară și fibrilară a țesutului conjunctiv și modifică substanța fundamentală. Ei produc o astenie inflamatoare a țesutului conjunctiv. Acești hormoni intervin și în metabolismul protidic, inhibând sinteza proteinelor care stau la baza anticorpilor, ca și formarea de fibre colagene. Cortizonul modifică circulația în capilare, prin frânarea migrației leucocitare și împiedicarea exoserozei.

Cortizonul modifică reactivitatea organismului față de infecții, prin influențarea țesutului conjunctiv, dar nu are nici o acțiune asupra virulenței propriu-zise a germenilor patogeni.

IV. Modificările de vîrstă ale țesutului conjunctiv

Se cunosc puține date asupra rolului țesutului conjunctiv în fenomenul de îmbătrînire, ca și asupra modificării țesutului conjunctiv o dată cu înaintarea în vîrstă.

Modificările substanței fundamentale

Am văzut că, după unii autori, substanța fundamentală ar fi secretată de mastocite. La copil, ea este mult mai abundentă decît la adult (11). Cercetări asupra substanței fundamentale la animale au arătat o serie de modificări legate de vîrstă. La șobolan s-a observat că membrana bazală a pielii devine o dată, cu înaintarea în vîrstă, treptat, tot mai evidentă, pe cînd la făt ea este inaparentă ; la aceste animale procesul de condensare a structurii bazalei se face după naștere.

În urma diferitelor observații s-a tras concluzia că substanța fundamentală suferă, cu înaintarea în vîrstă, un proces de polimerizare progresivă. Totodată se constată că solubilitatea și extractibilitatea substanței fundamentale cu ajutorul anumitor substanțe scad pe măsură ce crește procesul de polimerizare, deci o dată cu vîrsta (8). Benetato a arătat că senescența se însoțește de diminuarea solubilității proteinelor tisulare (20).

Modificările fibrelor conjunctive

În ceea ce privește *fibrelor colagene*, influența vîrstei este foarte marcată, atît la om, cît și la animale, și a fost bine studiată.

Mulți autori consideră că fibrelor colagene ar fi rezultatul acțiunii secretorii a fibroblaștilor. Maksimov a arătat, însă, încă din 1928, că în culturi de fibroblaști nu apar direct materiale colagene, ci întîi o rețea de reticulină. Abia după 30—50 de zile pot să fie distinse primele fibre colagene.

În țesuturile embrionare apare mai întâi reticulul și apoi, treptat, collagenul. La început, proporția de reticul este mult mai mare decât cea de collagen, chiar și în piele, dar apoi scade. Diferiți autori au denumit rețeaua de reticulină *precolagen* (214) sau *reticul precolagenic* (215).

Studii amănunțite efectuate cu microscopul electronic au arătat, prin impregnarea Gömöri, că fibrele colagene din țesuturile fetale sînt colorate în negru-intens, particulele argentice fiind răspîndite neregulat pe suprafața fibrei, sub formă de grunji. Cu cît țesutul îmbătrînește, cu atît argintul are tendința de a se depune mai regulat. La început apar cîteva fibre cu striatii regulate, formate prin depunerea argintului coloidal iar cu timpul acestei fibre se înmulțesc, ajungînd să domine ca număr; ele apar colorate în brun și sînt fibre colagene mature; fibrele imature sînt colorate în negru și prezintă o depunere neregulată și grosolană de argint coloidal (216).

O dată cu maturarea se produc, probabil, și modificări chimice. Argintul este legat de grupările aldehidice liberate. Din punctul de vedere al compoziției chimice, reticulina conține aceiași aminoacizi ca și collagenul. După părerea majorității autorilor, reticulina prezintă aceeași striatie periodică ca și collagenul, adică la 640 Å. Studii mai recente au dus însă la constatarea că reticulul precolagenic are o periodicitate mai mică de 270 Å (238).

Fibrele imature sînt mai scurte și mai înguste. Lărgirea, ca, de altminteri, și lungirea fibrelor colagene pot fi observate și în culturi de țesuturi. Țesuturile embrionare sînt bogate în fibre scurte (16).

Fibrele reticulare precolagenice sînt așezate într-o masă de substanță fundamentală mult mai bogată decât cea a fibrelor mature de collagen. După cum am arătat, la adulți substanța fundamentală este mult diminuată.

Orekovici și colab. au introdus, pentru prima oară, noțiunea de „procolagen”. Acesta ar fi un collagen solubil, un precursor biologic al collagenului matur, care este insolubil. Se obține prin extracția cu acid citric, din piele. Proporția de precolagen din piele scade o dată cu vîrsta — de la 7—10 la 1—2%. Cu cît animalul îmbătrînește, cu atît collagenul devine mai puțin solubil. Există și diferențe marcate în sensibilitatea față de acțiunea enzimelor. La embrion și la copiii mici, susceptibilitatea pielii față de acțiunea collagenazei este aproape de două ori mai mare decât la adulți. Reticulul precolagenic este mult mai rezistent la acțiunea acizilor, decât collagenul adult. Prin fierbere, reticulina nu dă gelatină (214).

Reticulina apare cam într-a III-a lună a vieții embrionare. Fibrele de reticulină ajung la o dezvoltare completă la vîrsta de 1 an, apoi, progresiv suferă un proces de collagenizare.

Pe măsura înaintării în vârstă, în diferite organe se produce, în general, o înmulțire a țesutului conjunctiv. Parhon a arătat că o dată cu înaintarea în vârstă, țesutul conjunctiv din miocard se hiperplaziază. Cimentul striatiilor scalariforme ale fibrelor miocardice se distruge și apare o segmentație miocardică (218). Tot în legătură cu miocardul, alți autori au arătat că acest țesut nu este uniform atins de procesul de scleroză, care interesează mai ales striile (16). Sclerozele miocardice accentuate depășesc însă limitele fiziologice ale procesului de îmbătrânire. În rinichi, sporirea țesutului conjunctiv poate duce la sclerozarea organului. Glandele mamare se atrofiază prin îmbătrânire, țesutul glandular fiind înlocuit cu țesut conjunctiv (Parhon și Pitiș). În piele, colagenul suferă schimbări importante, mai ales în părțile expuse la aer și lumină (pielea feței și a mâinilor) : fibrele se hialinizează și se fragmentează ; numărul nucleilor scade. Țesutul conjunctiv din perețele vascular proliferază ; Parhon a arătat că scleroza din perețele vascular se întinde și în parenchime. Coronarele sînt cel mai precoce atinse de procesul de scleroză (219). În ceea ce privește celulele, în țesutul conjunctiv tînr ele sînt mult mai numeroase decît în țesuturile adulte. Țesutul de granulație este foarte bogat în celule (218, 219).

Procesul de îmbătrânire atinge și *fibrele elastice*. Acestea suferă o fragmentare, care se manifestă în structurile elastice din tot organismul. În primul rînd sînt atinse părțile expuse ale corpului, ca de exemplu fața și mâinile ; fibrele elastice ale pielii scad și numeric o dată cu vîrsta. Se modifică afinitatea tinctorială și elastina devine bazofilă, colorîndu-se cu hematoxilina, și nu cu eozina ; afinitatea pentru rezorcină și orceină crește și ea cu vîrsta. Cu roșu de Congo, țesutul elastic tînr se colorează în galben-portocaliu, iar cel bătrîn, în roșu.

Se știe că modificările cele mai însemnate se observă în țesutul elastic al vaselor ; după vîrsta de 20 de ani există fragmentări ale lamelor elastice ale aortei — în special în aorta abdominală și în elastica internă a coronarelor. În alveolele pulmonare, fibrele elastice sînt subțiate, atrofici și se pot rupe, producîndu-se distrugerii ale peretilor alveolari. La bătrîni, țesutul elastic pulmonar poate fi înlocuit cu fibre conjunctive, rezultînd scleroza (219) ; astfel apare scleroemfizemul bătrînilor. Din punctul de vedere al compoziției chimice, este evidentă în special îmbogățirea în calciu, mai ales în aortă și în coronare, mai puțin în artera pulmonară. Există și alte modificări ale compoziției chimice a elastinei, care sînt mai puțin bine studiate (177). Astfel, prin metode chimice laborioase, s-a constatat că glicina, alanina și valina descresc. Aminoacizii caracteristici elastinei, adică leucina, izoleucina și prolina, nu se modifică o dată cu vîrsta. Acidul glutamic și arginina cresc mult, iar uneori s-a observat și o creștere a glicinei.

Creșterile cele mai însemnate de acid aspartic și acid glutamic se observă în aortă. În țesutul elastic al arterei pulmonare nu se observă aproape nici o modificare a conținutului celor doi aminoacizi. Tot în aortă se întâlnește și creșterea cea mai însemnată a cantității de calciu. Este probabil că aici intervin anumiți factori locali (poate presiunea exercitată asupra pereților vasului), asemănători celor care determină localizările electivă ale plăcilor de ateroscleroză.

Procesele generale precedent descrise pot fi constatate și interpretate cu destulă ușurință la nivelul țesuturilor articulare. Astfel, la nivelul cartilajului articular se constată că ritmul obișnuit, lent, de diviziune a celulelor cartilaginoase scade o dată cu vârsta, ajungându-se uneori până la imposibilitatea înlocuirii celulelor cartilaginoase care se distrug. Distrofia cartilaginoasă de vârstă este complexă; ea nu se poate explica numai prin reducerea irigației sanguine consecutive aterosclerozei; procesele artrozice se dovedesc a avea la bază tulburări metabolice mai complexe, în care procesele distructive, atrofici și hipertrofice se împletesc. Scăderea ratei de diviziune a celulelor cartilaginoase este perfect superpozabilă celei care se produce, în senescență, în celelalte organe. Celulele cartilaginoase scad numeric și manifestă o capacitate redusă de sinteză, de unde rezultă modificarea substanței fundamentale. Scade cantitatea de mucopolizaharide produse de condrocite și survine o schimbare a proporțiilor dintre diferitele mucopolizaharide: fracțiunile keratosulfatice cresc, în timp ce acidul hialuronic scade, afectând procesul de lubrifiere a lichidului sinovial. Gradul de polimerizare a mucopolizaharidelor crește, capacitatea de a reține apa și ionii se reduce și, în acest mod, apare procesul de deshidratare, caracteristic vârstei înaintate.

Rezumat

Cercetările asupra modificărilor țesutului conjunctiv legate de vârstă nu au dus până acum la achiziții stabile, acceptate de majoritatea cercetătorilor. Se poate spune că substanța fundamentală suferă, cu vârsta, un proces de polimerizare. Fibrele colagene care se găsesc în procesele de scleroză caracteristice vârstei înaintate reprezintă rezultatul unei transformări în substanța fundamentală conjunctivă și al unei evoluții de la fibrele precolagene la fibrele colagene; cu vârsta, raportul între cele două categorii de fibre sporește, în detrimentul primei. Țesutul elastic este și el înlocuit, o dată cu vârsta, de țesut fibros, de scleroză. Fenomenele descrise apar în diferitele țesuturi și organe, în proporții variate.

V. Țesutul conjunctiv și amiloidul

Definiție și generalități. Amiloidoza — depunerea în țesuturi a substanței amiloide — constă în apariția unei glicoproteine fibrilare, care este depozitată lent și progresiv în substanța fundamentală conjunctivă, de obicei între celulele endoteliale ale capilarelor.

În ultimul timp s-a observat o oarecare creștere a incidenței cazurilor de degenerescență amiloidă, ca de altfel, și o frecvență mai mare a bolilor de collagen, în general. Apariția mai frecventă a degenerescenței amiloide ar părea un fapt paradoxal, dacă se ține seamă de raritatea supurațiilor cronice după introducerea în terapeutică a antibioticelor. Aceste constatări au făcut ca cercetările privitoare la patogeniza amiloidului să se îndrepte către biochimie și imunologie.

Rezultatele studiilor moderne — atât ale biochimiștilor, cât și ale imunologilor — au căpătat însă o direcție convergentă, din ele reieșind existența unor procese și fenomene în care rolul țesutului conjunctiv este indiscutabil.

Astăzi se împletesc strâns studiile asupra proteinelor plasmatică, și, în general, asupra metabolismului protidic, cu cele asupra reacțiilor antigen-anticorp. Din sinteza lor s-au îmbogățit cunoștințele noastre asupra esenței amiloidului și asupra condițiilor sale de apariție.

Apariția amiloidului este și ea legată de o tulburare a țesutului mezenchimal. Anumite tulburări complexe, neuro-umorale, acționând asupra țesutului conjunctiv, dau naștere unor substanțe cu proprietăți caracteristice, care se găsesc în substanța fundamentală. În raport cu condițiile de apariție și cu locul unde se ivesc aceste substanțe, compoziția lor chimică, ritmul de dezvoltare și răsunetul lor clinic vor fi diferite.

Structura amiloidului. Amiloidul conține 98,5—99% proteine. Cu ajutorul microscopului electronic se observă că aceste proteine au o structură fibrilară cu o periodicitate de 460—9 600 Å; fibrele sînt subțiri și fără striatii caracteristice. Mucopolizaharidele acide ale amiloidului sînt sulfatate, conțin glucozamină și rezistă la digestia prin

hialuronidaza-testiculară. Aceste mucopolizaharide sînt asemănătoare cu heparine, cu collagenul și reticulina și cu polizaharidele singelui. Imunofluorescența cu ser conjugat anti-globulină arată că amiloidul conține γ -globulină și complement. Nu se poate afirma dacă acest fenomen este legat de prezența unui complex antigen-anticorp sau dacă este vorba de o combinație nespecifică a complementului cu amiloidul, după cum se constată și cu alte proteine alterate.

Combinația dintre proteine și hidrocarbonatele componente ale amiloidului poate fi găsită în țesuturi ca un complex insolubil. S-a sugerat că acest complex este un agregat din 2 molecule: o mică fracțiune mucopolizaharidică secretată de celulele endoteliale și o alta mai mare, glicoproteinică sulfată, produsă de celulele S.R.H. (Kennedy, 1962, citat de 119).

Colorațiile și reacțiile histochemice ale amiloidului. În colorațiile obișnuite, după includerea în parafină, amiloidul apare ca un material eozinofilic fără structură. Roșul de Congo este absorbit de glicoproteinele amiloidului, dar această colorație nu este specifică, ea caracterizînd și țesutul elastic. Pentru a verifica existența amiloidului, se efectuează și colorația cu violet de metil, examenul în lumină polarizată sau prin prisma Nicol etc. (Gardner, 1965).

Reacția PAS este pozitivă (mai puțin caracteristică pentru paraamiloid) iar colorația Van Grieson dă amiloidului o culoare gălbuie cenușie și collagenului, una trandafirie-aprinsă (120). Mucopolizaharidele acide ale amiloidului dau o reacție metacromatică cu rozanilină, violet de metil, violet de gențiană și albastru de toluidină.

Împreună cu triflavina T, în lumina ultravioletă, dau o fluorescență cu care se pot identifica depozitele mici de amiloid.

În amiloid se găsesc triptofan, tirozină, glicină și hidroxiprolină. Enzimele protidice au efect redus asupra amiloidului.

Producerea experimentală a amiloidului. Regimul alimentar cu o dietă de sulf prin caseină produce, la șobolani și iepuri, a amiloidoză experimentală. La șoareci, corticoizii exagerează depunerea amiloidului. Infecțiile prelungite cu stafilococi sau bacili Koch pot determina o amiloidoză. S-au citat, de asemenea, senilitatea și carența în vitamină C ca factori adjuvanți în vederea producerii amiloidului experimental.

Pe cale imunologică s-a constatat, la cai, că injecțiile repetate cu toxina difterică produc amiloid. Mecanismul de hiper-imunizare este asemănător cu cel obținut prin adjuvantul Freund.

În principal, amiloidoza experimentală apare la o ingestie excesivă de proteine străine, în inflamațiile sau infecțiile cronice și prin diverse metode de imunizare.

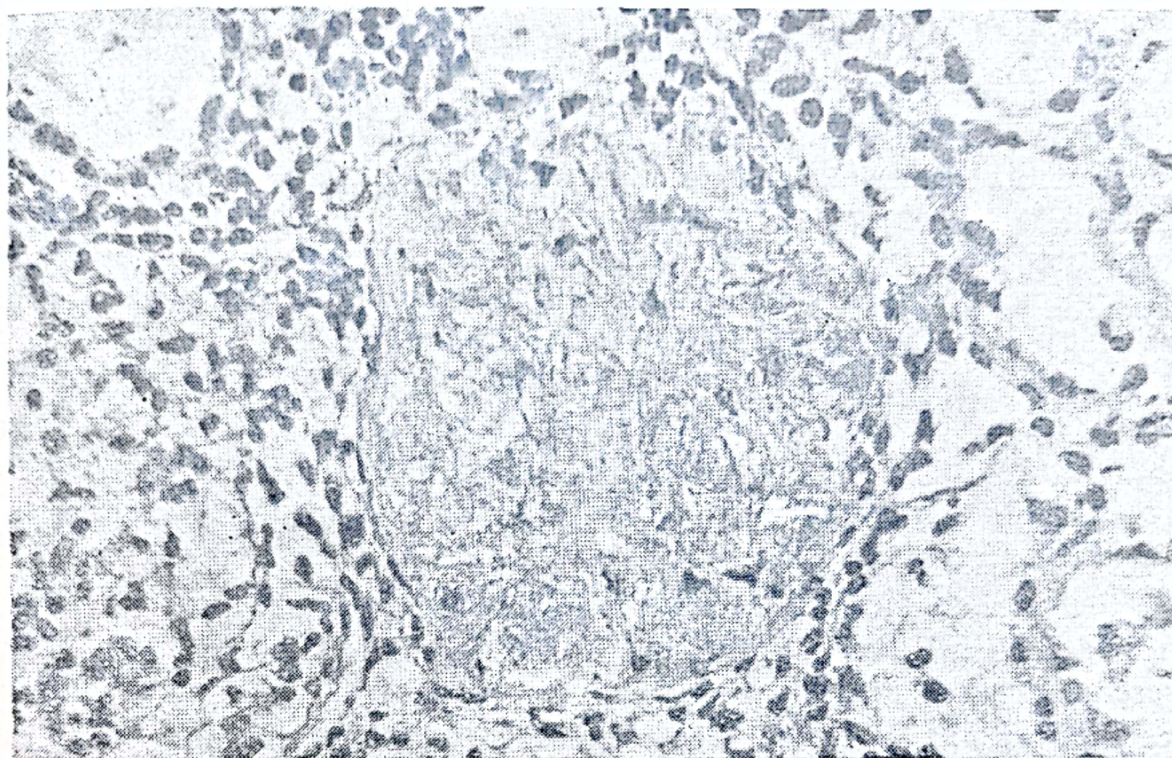


Fig. 14. — Depunere de amiloid în glomerul.

Colorație roșu de Congo. Glomerulul a fost transformat într-o masă roșie omogenă, fără structură. Nu se mai observă decât foarte puține elemente celulare. Structura anșelor capilare este complet dispărută (ob. 7; oc. 10).

Formele principale ale amiloidului; clasificarea amiloidozelor

Cea mai simplă și rațională clasificare ni se pare a fi aceea a lui Gafui, Sohar și Heller (1964). Potrivit acestei clasificări, amiloidozele pot fi ereditare, dobândite sau secundare (infecții sau inflamații de origine necunoscută) și primare sau idiopatice (119).

Amiloidozele ereditare

În unele regiuni se constată o anumită frecvență a amiloidozelor de cauză genetică. Este vorba de un deficit enzimatic sau metabolic, care se transmite ereditar.

Se descriu până acum 5 sindroame de amiloidoză ereditară :

1. febra mediteraneană ;
2. urticaria febrilă cu surditate și amiloidoză ;
3. amiloidoza miocardică ereditară ;
4. amiloidoza ereditară neurotropă predominantă la membrele inferioare ;
5. amiloidoza ereditară neurotropă predominantă la brațe.

Amiloidoza secundară

Această formă cuprinde majoritatea cazurilor; ea apare mult mai rar de când supurațiile cronice, (osteomielite, tuberculoză) au scăzut ca frecvență. În anii din urmă, poliartrita reumatoidă are tendința de a deveni boala care produce cel mai frecvent amiloidoza; în aceste cazuri, amiloidoza face parte integrantă din procesul imunologic care a determinat boala de bază. Se citează, de asemenea, cazuri de amiloidoză în spondilita ankilozantă și în sclerodermie.

Țesuturile interesate în primul rând în această formă sînt viscerale, degenerescența amiloidă apărînd în vasele mici ale ficatului, rinichiului, splinei, suprarenalei, limfoganglionilor, în intestin și piele. Se constată, de asemenea, depuneri în limbă, miocard și glandele salivare (119).

În afară de amilidozele hepatică, renală sau splenică, mai bine-cunoscute, o mențiune particulară se cuvine a fi făcută pentru tubul digestiv. Această localizare poate duce, clinic, pînă la stenoze pilorice și duodenale, iar în fazele foarte timpurii, o biopsie rectală poate preciza diagnosticul de amiloidoză.

Paraamiloidoza este o formă de degenerescență amiloidă secundară neoplasmelor cu celule formatoare de proteine.

În *mielomul multiplu*, amiloidoza este o complicație frecventă.

În *tumorile maligne osoase*, prin proliferarea celulelor plasmatică, se produc o hiperglobulinemie și amiloid.

Denumirea de paraamiloid provine din faptul că în aceste boli amiloidul este depus parcellar, ceea ce este atipic pentru amiloidul obișnuit, care este generalizat. Pe măsură ce depozitele de amiloid sporesc, nivelul globulinelor plasmatică scade. Din punct de vedere cromatic, acest amiloid se colorează mai puțin intens cu violetul de metil și roșul de Congo, pe cînd microscopia electronică nu revelează nici o deosebire.

Amiloidoza primară

Amiloidoza primară apare fără să fie precedată de vreo boală sau sindrom predispozant. Depozitarea de amiloid la nivelul inimii poate produce o cardiomegalie; la cel al limbii, o macroglosită considerabilă; la cel al mușchilor scheletici, apare o hipertrofie în masă, dar în același timp și un proces de atrofie a celulelor musculare propriuzise; alte localizări consemnate sînt plămîinii, tiroida și țesuturile articulare (sinovială, capsulă).

Considerații patogenice

Pînă în prezent nu se cunoaște exact modul de formare a amiloidului. Apitz (cit. de 9) și alți autori, între care G. Teilum, cred că apariția amiloidozei este legată, indirect, de creșterea numărului de plasmocite — celule cu rol important în producerea de globuline, de care sînt legați anticorpii. În amiloidoză s-a constatat o hiperglobulinemie (293).

După Teilum (294), amiloidoza este expresia unei reacții de imunitate sau expresia unei tulburări a reacției antigen-anticorp. Nu totdeauna însă există o creștere a titrului anticorpilor. Este probabil că în amiloidoză, ca și în celelalte colagenoze, este vorba de tulburări ale sintezei proteinelor. Prin modificări ale metabolismului acidului ribonucleic apar în circulație proteine anormale (paraproteine), care trec apoi prin pereții capilari și se depun în mezenchim. O expresie a alterării metabolismului proteic este și apariția albuminelor Bence-Jones în plasmocitom.

Apitz vorbește de existența paraproteinemiei și paraproteinuriei. În tubii contorți renali apar picături de hialin, care denotă, după Randerath, eliminarea paraproteinelor (239).

Procesul de depunere a paraproteinelor în țesuturi poartă, după Apitz, denumirea de *paraproteinosis*.

Este interesant de semnalat, că, în anul 1922, Kuczinsky (159) a obținut amiloid injectînd proteine eterogene (cazeinat de sodiu) la șoareci și cîini. Domagk (98) a obținut apariția amiloidului în cîteva minute, injectînd culturi de bacterii omorîte, iar Letterer, prin injecții de sulf coloidal.

În ceea ce privește depunerea în țesuturi, am arătat părerea lui Klemperer, potrivit căreia amiloidul s-ar depune numai în substanța fundamentală. În nici un caz amiloidul nu poate fi socotit ca fiind secretat de celulele locale: în primul rînd, el se găsește în zonele cele mai sărace în celule, iar în al doilea rînd, am arătat că apariția lui este în legătură cu tulburări în sinteza proteinelor, a căror urmare este trecerea în circulație a anumitor proteine modificate.

Autorii clasici au descris depunerile de amiloid în componenta reticulinică a S.R.H. Astăzi se știe că membrana bazală a vaselor, a tubilor etc., unde se produc depunerile electiv de amiloid, este în fond tot o formă de substanță fundamentală, cu un mod de polimerizare diferit. Rămîne de explicat afinitatea amiloidului pentru fibrele de reticulină (fig. 15). Unii autori (Jones și Frazier) socotesc că o proteină de tipul celei reticulinice intră chiar în compoziția amiloidului (11).

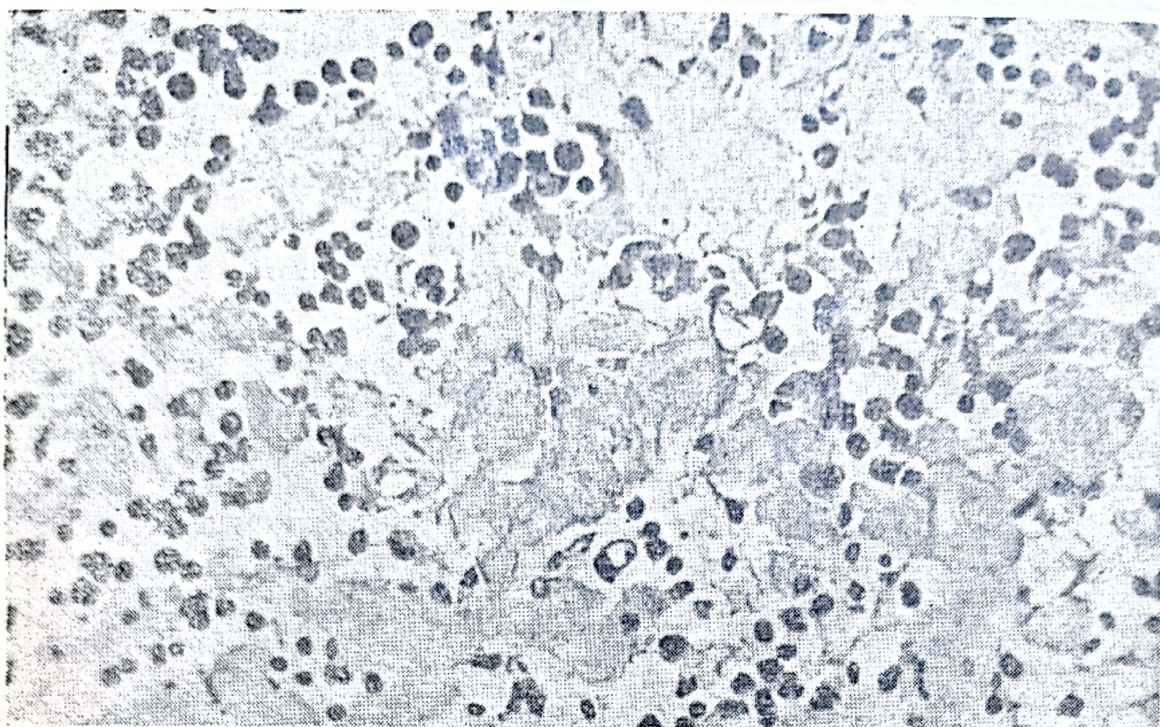


Fig. 15. — Amiloidoză ganglionară.

Colorație roșu de Congo. Depunerea masivă de amiloid pe trama reticulinică a unui ganglion. Țesutul limfatic este în mare parte dispărut (ob. 7 ; oc. 19).

Ceea ce se știe pînă azi este faptul că atât fibrinoidul, cît și amiloidul sînt formate din mucopolizaharide combinate cu o proteină. După Altschuler și Angevine (4), în amîndouă cazurile ar fi vorba de un proces de precipitare printr-o proteină bazică. Pînă azi nu se știe exact dacă mucopolizaharidele sînt identice, dar se știe că proteinele diferă.

Există o anumită legătură între hialinoză, paraamiloidoză și amiloidoză. În anumite cazuri de nefrită, Gunnar (293) a găsit leziuni de amiloidoză cu un număr crescut de plasmocite, cu o bazofilie accentuată a celulelor din glomerulii renali și cu degenerări hialine întinse, alături de cele amiloide, în același organ. În sînge există o hiper-globulinemie.

Studiind acțiunea hormonilor asupra amiloidului, Gunnar, Teilum (294) a arătat că ACTH și cortizonul inhibă proliferarea celulară în S.R.H. și a celulelor plasmocitare. Acești hormoni determină o depunere de amiloid, care se produce o dată cu scăderea plasmocitelor și urmează după o primă fază de proliferare intensă a celulelor plasmocitare.

Experimental, Teilum a reușit să provoace amiloidoza la șoareci cu doze foarte mici, altminteri insuficiente, de cazeinat de sodiu, adăugînd 0,3 mg cortizon/zi. El a observat întîi o proliferare intensă a plasmocitelor, care apoi scădeau, apărînd depunerea de amiloid. Con-

comitent s-a observat o hiperglobulinemie (după unii ar crește α -globulinele, după alții β -globulinele) (164).

După Teilum, depunerea amiloidului este un proces „controlat de interacțiunea acidului ascorbic și a hormonilor adrenocorticali”. La animalele scorbutice, Teilum (293) a observat același proces de proliferare plasmocitară, urmat de scăderea plasmocitelor și depunerea de amiloid. Globulinele cresc și ele în prima fază, iar albuminele scad. Administrarea de acid ascorbic oprește procesul și produce o revenire a plasmocitelor, iar globulinele revin la normal.

Deci, hormonii corticosuprarenali și acidul ascorbic au acțiuni antagoniste și anumite legături cu sinteza proteinelor în celulele reticulo-histiocitare.

Plasmocitoza este, în general, considerată ca fiind legată de reacțiile de imunitate (în infecții, în boli alergice) și ar reprezenta unul dintre răspunsurile țesutului conjunctiv la noxe foarte diferite (iradiații cu raze X, leziuni prin arme atomice, injecții de proteine eterogene, intoxicații cu radium) (Teilum).

În ultimul timp s-a constatat că amiloidoza reprezintă un proces reversibil. Kuczinsky (159) arată că se poate produce o reabsorbție a amiloidului, fie pe cale umorală (mai ales în ficat), fie pe cale celulară, prin formarea unui țesut de granulație (mai ales în splină).

Problema a fost foarte mult studiată de Grigorieva, Pavlovski, Stepanovici și Sîrțov, care au observat formarea de celule gigante în jurul unor fragmente de amiloid, la 4 zile după implantarea acestora: în celulele gigante apar granulații care dau reacțiile tinctoriale caracteristice amiloidului (127). Pavlovski constată o rapidă infiltrare cu leucocite a substanței amiloide, care s-ar datora unui chimiotactism al leucocitelor față de amiloid. Încă din 1910 s-au făcut și o serie de observații clinice asupra resorbției amiloidului de către Walter Fischer, iar Abrikosov a citat un caz în 1925 (cit. de 288).

Într-un studiu recent Scerba (260) ajunge la concluzia că îndepărtarea bolii principale determinante poate duce la o retrocedare a amiloidozei secundare, mai ales dacă se asociază și terapia cu antibiotice adecvate.

Rezumat

Deși problema degenerescenței amiloide nu este lămurită complet, cercetările din ultimii ani au adus o serie de precizări. S-a stabilit că depunerile de amiloid au loc în substanța fundamentală, ca urmare a unor modificări în sinteza proteinelor, cu repercusiuni asupra țesutului conjunctiv.

Din punctul de vedere al condițiilor de apariție a structurii chimice, al proprietăților tinctoriale, al sediului de depunere și, implicit, al răsunetului clinic, se poate deosebi amiloidul clasic, secundar proceselor supurative cronice, și paraamiloidul generalizat, criptogenetic.

Experimental, ACTH și cortizonul favorizează depunerea amiloidului, în timp ce acidul ascorbic o inhibă.

Există fapte care dovedesc că amiloidoza poate deveni, în anumite condiții, un proces reversibil.

PARTEA a III-a

Patologia țesutului conjunctiv

I. Considerații generale

Termenul de „boli ale collagenului” s-a încetățenit din ce în ce mai mult în anii din urmă. La început, sub această denumire erau cuprinse numai două boli: lupusul eritematos diseminat și sclerodermia difuză.

Introdusă în anul 1942 de Klemperer, această denumire nu face decât să înmănuncheze o serie de afecțiuni foarte eterogene, cu etiologie complet necunoscută, dar cu anumite tulburări morfologice comune, cantonate în special în substanța fundamentală a țesutului conjunctiv. Studiile moderne au permis, după cum am văzut, lămurirea unor probleme legate de procesele fiziologice ale țesutului conjunctiv, cu toate că multe aspecte sînt încă destul de obscure.

Astfel s-au putut identifica unele dintre tulburările substanței fundamentale — sediul principal al leziunilor acestui grup de boli — și poate, după cum spune Klemperer, s-a descris calea cunoașterii, într-un viitor apropiat, a așa-numitei „patologii intercelulare” (156). Achizițiile noi sînt valoroase, dar se impune multă grijă, pentru a nu se repeta greșelile care s-au făcut prin supraaprecierea patologiei celulare.

În grupul bolilor de collagen au fost înglobate numeroase afecțiuni, considerîndu-se, prin exagerare, drept collagenoze și unele boli care nu pot fi incluse în această categorie; de asemenea, este exagerată și tendința de a vedea în țesutul conjunctiv, altădată pe nedrept neglijat, un țesut omnipotent și de sine stătător.

Prin bolile collagenului înțelegem astăzi, după părerea lui Klemperer, acele boli care sînt caracterizate, din punct de vedere morfologic, prin alterări de sistem ale substanței fundamentale și apoi ale fibrelor conjunctive. În rîndul collagenozelor se includ și alte boli decât acele considerate pînă acum ca reumatice. Manifestările lor comune se datoresc, în special, capacității limitate a țesutului conjunctiv de a reacționa la boală.

Dacă am încerca să definim noțiunea de colagenoză, am putea spune că în această grupă sînt cuprinse boli diferite, în majoritate cu etiologie necunoscută și care au următoarele trăsături comune :

— leziuni degenerative ale substanței fundamentale a țesutului conjunctiv și proliferări ale celulelor și fibrelor acestui țesut ;

— modificări ale proteinelor plasmatică (hiperalbuminemie, cu hipergammaglobulinemie) ;

— susceptibilitate la influența hormonilor de tipul cortizonului.

Este important să se sublinieze că, în stări patologice atît de diferite cum sînt cele cuprinse sub denumirea de colagenoze, răspunsurile țesutului conjunctiv sînt totuși asemănătoare, reacțiile lui nereprezentînd nici un fel de specificitate.

Un loc important în dezvoltarea cunoștințelor asupra colagenozelor îi revine lui Klinge. Bună parte din explicațiile pe care le-a dat acest autor nu mai sînt acceptate, dar faptele puse în evidență de el au o valoare necontestată.

În 1933, Klinge (157) socotea că degenerescența fibrinoidă este specifică unor reacții de hipersensibilitate. Leziuni asemănătoare au fost găsite și în stări experimentale de hiperergie, provocate la animale prin injecții cu proteine. Klinge a cuprins toate bolile în care apare degenerescența fibrinoidă în grupa bolilor alergice. Astfel, periarterita nodoasă, trombangita obliterantă, dermatomiozita, endocardita lentă, nefroscleroza malignă, apoi sclerodermia și, mai tîrziu, lupusul eritematos difuz au ajuns să fie considerate drept boli „cu substrat alergic“, alergice care, însă, nu a putut fi dovedită.

Pe de altă parte, degenerescența fibrinoidă caracteristică acestei grupe de afecțiuni apare și în stări care sigur nu sînt alergice (în ulcere peptice, în jurul focarelor de necroză pancreatică, în anumite infecții bacteriene acute, în vasele animalelor devenite hipertensive prin mecanismul Goldblatt sau prin injecții de dezoxicorticosteron și adrenalina). Deci, dacă nu putem nega că degenerescența fibrinoidă apare într-adevăr în stările de hiperergie, nu putem nici să stabilim o legătură cauzală obligatorie între aceste două fenomene. Ceea ce rămîne valabil din cercetările lui Klinge este faptul că el a recunoscut importanța modificărilor din substanța fundamentală, intercelulară.

Bolile din grupul colagenozelor sînt legate între ele prin anumite caractere comune morfologice, reacționale și umorale.

Principalele boli care pot fi incluse în această grupă sînt : boala Bouillaud-Sokolski, poliartrita reumatoidă, spondilita ankilozantă, periarterita nodoasă, lupusul eritematos diseminat, sclerodermia difuză, dermatomiozita și alte boli mai rare.

Principalele modificări degenerative ale substanței fundamentale în colagenoze

Modificările patologice ale țesutului conjunctiv sînt variate. În această privință pot fi indicate : *scleroza, hipertrofia, hiperplazia inflamatoare, hialinoza* etc. Astfel de alterări nu sînt însă caracteristice numai bolilor de collagen.

Alterările caracteristice colagenozelor și care cuprind tot țesutul conjunctiv pot fi de natură degenerativă sau proliferativă. Alterările degenerative ating, în special, substanța fundamentală și, secundar, fibrele și celulele. Cele proliferative pot atinge toate trei elementele țesutului conjunctiv, în special fibrele și celulele.

În colagenoze, substanța fundamentală poate suferi trei tipuri caracteristice de leziuni : degenerescenta mucoidă, fibrinoidă și amiloidă.

Degenerescenta mucoidă

Degenerescenta mucoidă apare în diferite boli din grupul colagenozelor, dar și în boli alergice, în infecții de focar, în boli de sistem, în mixedem, în diabet, ca și după administrarea unor hormoni (dezoxicorticosteron sau estrogeni). Este un fenomen *nespecific*. Apare și în inflamațiile aseptice, produse experimental cu terebentină.

Cauza fenomenului de degenerescentă mucoidă este necunoscută. Se pare că este vorba de o creștere a mucopolizaharidelor aflate într-o stare de polimerizare relativ scăzută. Acidul hialuronic se găsește în cantitate foarte mare.

Depolimerizarea atinge, atît substanța fundamentală din jurul vaselor, cît și membrana bazală vasculară (fig. 16).

Membrana bazală a capilarelor suferă leziuni foarte intense, care au o deosebită importanță patogenetică. Fibroblaștii iau parte activă în acest proces. Ei se înmulțesc și conțin în citoplasmă cantități mari de mucopolizaharide. Este probabil că fibroblaștii au o activitate intensă și contribuie într-un fel, necunoscut încă, la apariția substanțelor mucoide. De altfel, după cum vom mai vedea, această creștere a substanței fundamentale, legată de o activitate crescută a fibroblaștilor, este comună alterărilor de sistem întîlnite în colagenoze. Apariția substanței mucoide precedă adesea alterarea fibrinoidă.

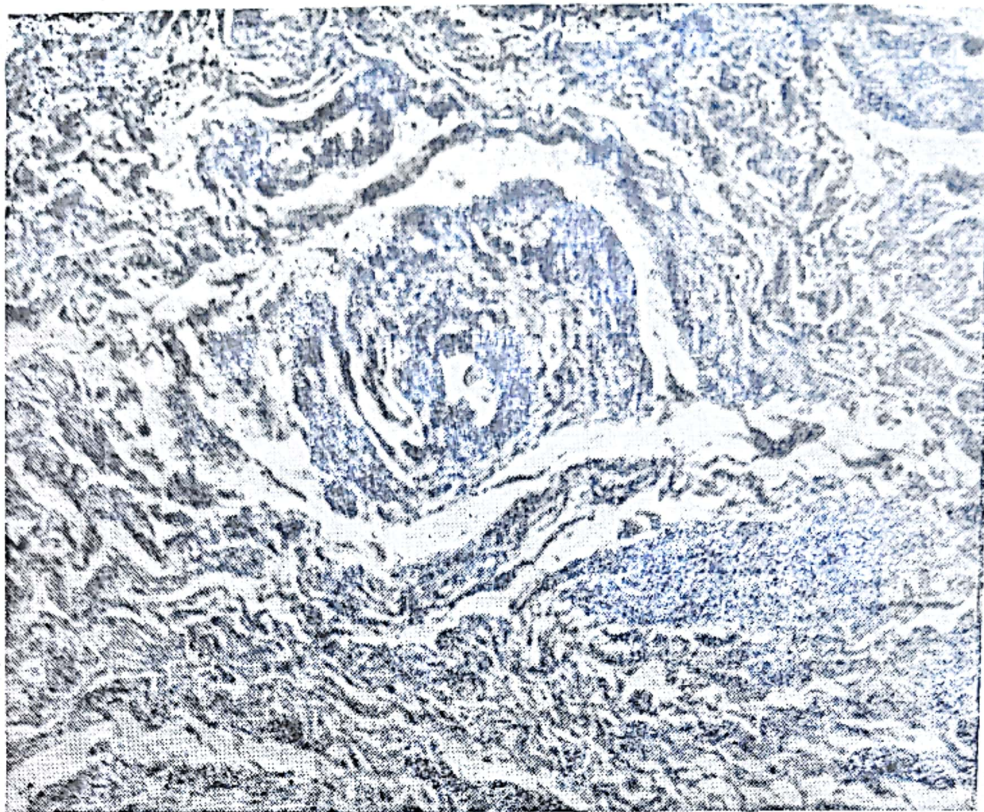


Fig. 16. — Vas cu degenerescență mucoidă.

Țesut valvular. Colorație mucicarmin. Se observă o intensă îngroșare a intimei care apare viu colorată în roșu cu mucicarmin (ob. 3 ; oc. 10).

Degenerescența fibrinoidă

Fibrinoidul se prezintă ca o substanță formată din benzi aproape acelulare, retractile, omogene, eozinofile. Apariția sa nu este un fenomen specific legat de colagenoze, ci se produce atât în bolile difuze ale collagenului, cât și, după cum am spus, în țesutul de la baza ulcerelor peptice, în placenta, în leziunile vasculare din cadrul hipertensiunii maligne și în alte leziuni nespecifice (fig. 17).

De fapt, nu avem, probabil, de-a face cu „un singur fibrinoid“, ci cu mai multe feluri de alterări ale substanței fundamentale, în funcție de sediul anatomic al leziunii, de felul agentului nociv etc.

În ceea ce privește mecanismul de producere a fibrinoidului, există păreri foarte diferite. După cea mai veche părere, din 1880, aparținând lui Neuman, ar putea fi vorba de o degenerare a fibrelor colagene. Mai târziu, Klinge a arătat că ar fi vorba de o depunere în substanța fundamentală a unui material de „tip fibrină“, între fibrele colagene. La bază poate fi un proces de exsudare a fibrinei sau a altui factor din sânge, cu depunerea sa ulterioară. După unii autori (4), fibrinoidul se formează prin precipitarea mucopolizaharide-

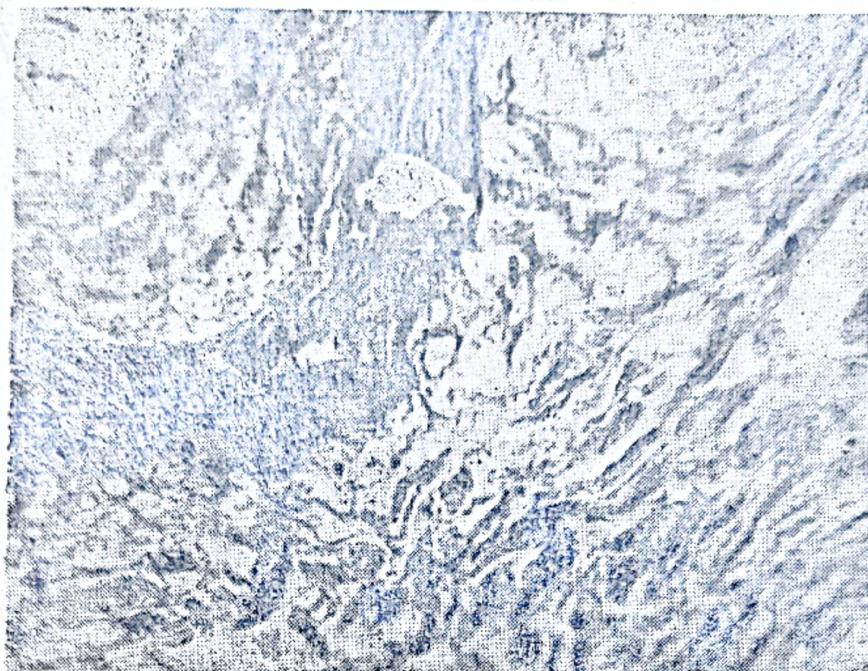


Fig. 17. — Degenerescență fibrinoidă în peretele unei artere.
 Colorație Hotchkiss-MacManus (ob. 7 ; oc. 10).

lor substanței fundamentale, ca rezultat al acțiunii unei proteine care lucrează ca o bază. Într-adevăr, există o legătură din punct de vedere structural între fibrinoid și substanța metacromatică, iar din punct de vedere histochimic fibrinoidul are aceleași afinități tinctoriale pentru acidul periodic ca și pentru acidul leucofucsinic. În leziunile care prezintă alterări fibrinoide există o creștere a pH-ului spre alcalinitate și o eliberare de substanțe alcaline.

Reacțiile pentru fibrină nu sînt totdeauna pozitive în zonele cu material fibrinoid. Pe de altă parte însă, tehnici foarte fine de determinare a punctului izoelectric al proteinelor nu au putut face o diferențiere între fibrină și fibrinoid (272). Alți autori nu au putut deosebi, prin aceleași metode, nici collagenul de fibrinoid (277).

Prin cercetări făcute la microscopul electronic și prin difracția razelor X s-a putut însă deosebi, foarte precis, fibrinoidul de fibrină și de collagen (153). Fibrele de collagen au o periodicitate de 640 Å, iar cele de fibrină, de 240 Å.

Fibrinoidul rezistă la digestia triptică și peptică, pe cînd fibrina este solubilizată ; fibrinoidul are proprietăți argirofile.

Din punctul de vedere al compoziției chimice, fibrinoidul este bogat în triptofan și tirozină, pe cînd collagenul este foarte sărac în acești aminoacizi.

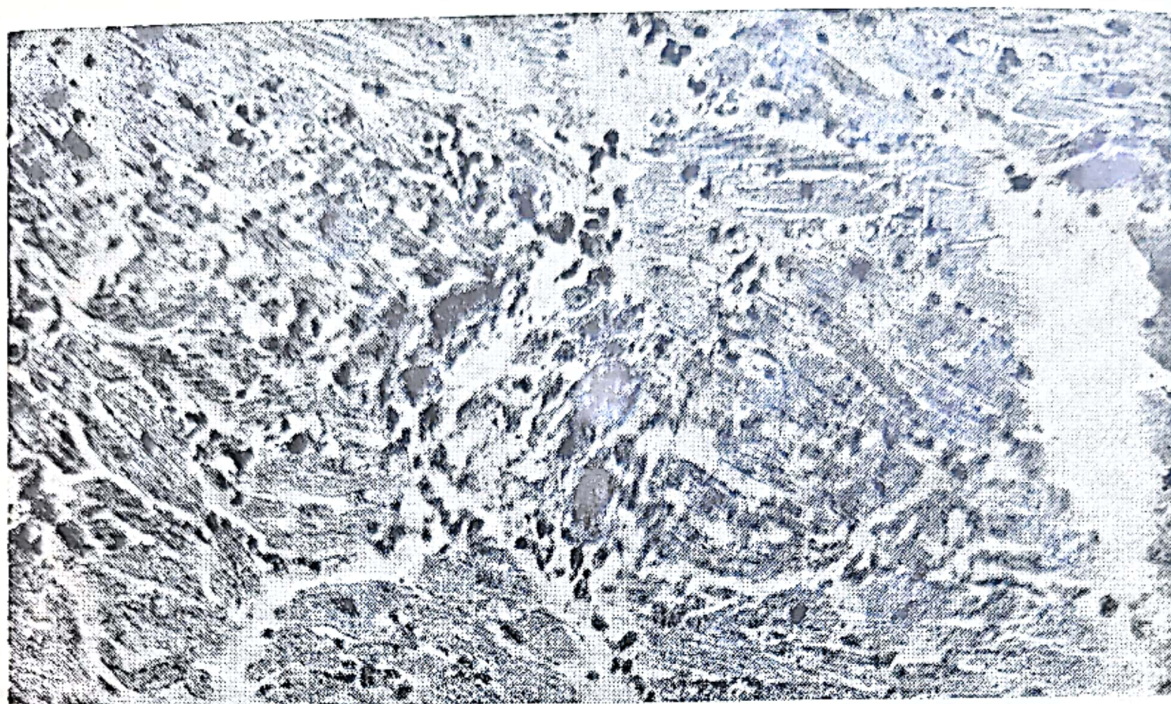


Fig. 18. — Nodul Aschoff-Talalaev în miocard.

Colorație H.E. Se observă necroza fibrinoidă în centrul granulomului. Pe margini, celule mari bazofile intens colorate. La periferie, infiltrat limfocitar și granulocitar (ob. 7; oc. 10).

Anumiți cercetători (224) au studiat compoziția chimică a materialului fibrinoid din nodulii reumatismali (fig. 18).

Elementele acestor formațiuni au fost analizate comparativ cu țesutul conjunctiv normal: collagenul și fibrele elastice sînt mult mai bogate în prolină și hidroxiprolină, pe cînd fibrinoidul nu conține de loc acești aminoacizi. Este însă foarte dificil să se obțină material fibrinoid „pur”; în nodulii reumatismali există o cantitate mare de mucopolizaharide, amestecate cu fibrinoidul, și care modifică oarecum rezultatele analizelor. Analiza chimică foarte laborioasă a dus la concluzia că în nodulii reumatismali există o cantitate mare de fibrinoid și o cantitate mică de collagen.

După Altschuler și Angevine, fibrinoidul se deosebește și de fibrină și de collagen și este format din substanța fundamentală, probabil prin acțiunea unei proteine care lucrează ca o bază (4).

Enrich (107) crede și el că materialul fibrinoid ar fi un precipitat care ia naștere în substanța fundamentală, în cimentul intercelular și în membrana bazală, prin reacții între mucopolizaharidele acide și proteinele bazice. Aceste proteine ar putea proveni fie din țesuturile necrotice — musculare sau conjunctive, în speță collagen —, fie din sînge, din fibrinogen sau proteinele serice.

Studiind degenerescența fibrinoidă din lupusul eritematos diseminat, Klemperer (154) a ajuns la concluzia că există o legătură între

procesul de degradare a acidului dezoxiribonucleic, corpusculii hematoxilinici și degenerescența fibrinoidă a substanței fundamentale. Într-adevăr, metabolismul viciat al acidului dezoxiribonucleic duce la apariția de proteine anormale în circulație; acestea trec prin peretele vasului și se depun în substanța fundamentală a țesutului conjunctiv. În lupusul eritematos diseminat apar, în masa materialului fibrinoid cozinofil, pete hematoxilinofile și Feulgen-pozitive, care indică prezența de acid dezoxiribonucleic.

Klemperer leagă deci formarea fibrinoidului de prezența unor anomalii ale proteinelor sanguine. După cum vom vedea mai departe, acestea există aproape în toate bolile de collagen.

Studiile făcute cu anticorpi fluorescenți (182) au arătat că există două tipuri de leziuni fibrinoide: unele conținând mai ales γ -globuline și altele conținând fibrină (McGehee și Harvey, 1963). Astfel, leziunile experimentale de tip Arthus conțin γ -globuline, ca și amiloidul și *glomerulonefritele din arteritele serice*: în patologie, γ -globulinele stau la baza fibrinoidului în lupusul eritematos diseminat, reumatismul acut, poliartrita reumatoidă, periarterita nodoasă, glomerulonefrite etc. Fibrinoid conținând fibrină se găsește, experimental, după Mills și Moyer, în reacțiile generale și locale de tip Schwartzman; în patologie, în purpura trombotică trombocitopenică, hipertensiunea malignă, leziunile renale din sclerodermie etc. (188).

După părerea lui Vaquez și Dixon, γ -globulinele se găsesc în modificările majore ale țesutului conjunctiv, edemul, fibrinoidul și fibroza sugerând consecințele tisulare ale unei reacții antigen-anticorp (304).

Amiloidul

Nu vom insista asupra acestei probleme, reamintind doar că în ultimii ani, pe lângă *amiloidoza secundară* a ficatului, splinei și a rinichilor, care însoțește bolile cronice, supurative, a fost descrisă *amiloidoza primară*, atipică sau paraamiloidoza, în care depunerile de amiloid sînt generalizate. Organe și țesuturi diferite, ca mușchii, tractul gastrointestinal, pielea și plămîinii, sînt afectate de pe urma depunerii amiloidului în substanța fundamentală, inclusiv în membrana bazală a vaselor (fig. 19).

Atît amiloidul, cît și fibrinoidul sînt compuse din mucopolizaharide și o proteină. Este posibil ca ambele substanțe să aibă la bază același mucopolizaharid, însă componența lor proteică să fie diferită.

Amiloidoza este legată, în mare măsură, de bolile collagenului. În sclerodermie se găsesc noduli amiloizi în piele și, uneori, o amiloidoză primară întinsă; aceasta este sclerodermia amiloidotică, semnalată de Gustave Roussy cu mulți ani în urmă. Amiloidul a fost sem-

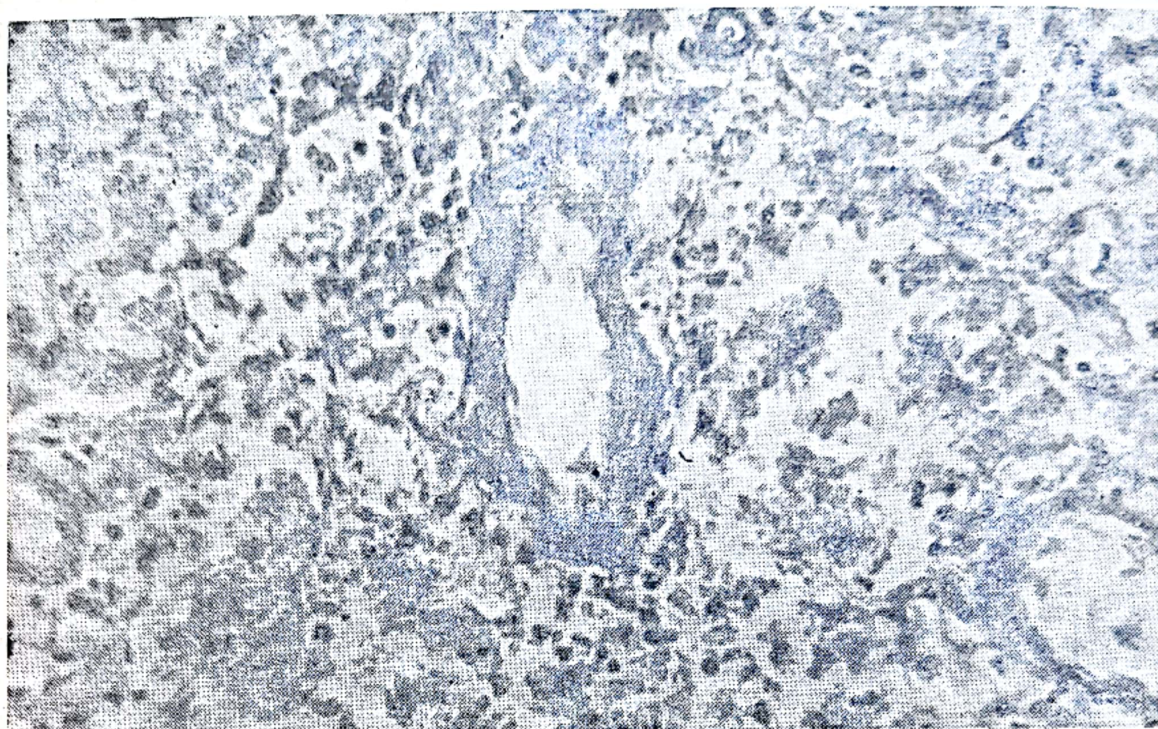


Fig. 19. — Vase cu depunere de amiloid în splină.

Colorație roșu de Congo. Lumenul vasului este deschis. Peretele este îngroșat uniform în totalitatea sa și colorat omogen în roșu-intens. Pe preparat se observă și alte vase mici îngroșate; acestea reprezintă arterele centrolobulare. Foliculii Malpighi au fost distruși; structura organului este profund alterată (ob. 7; oc. 10).

nalat în anumite alergii, în poliartrita reumatoidă (Teilum) și în sindromul Still-Chauffard (Teilum). Depunerile se fac în special în rinichi, consecința fiind o albuminurie accentuată, fără altă justificare renală. Tratamentul cortizonic prelungit poate duce și el la depunerea de amiloid. După Teilum, amiloidoza din poliartrita reumatoidă și boala Bouillaud-Sokolski nu este o amiloidoză secundară, ci una primară, un stadiu morfologic al bolii de collagen; nu este vorba de o boală deosebită, ci doar de un proces datorit tulburărilor celulelor mezenchimale și reticulo-endoteliale din cursul acestei boli (293, 294).

În capitolul precedent am căutat să arătăm, pe scurt, care sînt cele mai noi date cunoscute astăzi în procesul, încă destul de obscur, al amiloidozei care, după Ehrlich, Klemperer și școala acestuia din urmă, este una dintre formele de degenerescență a substanței fundamentale caracteristice collagenozelor.

Fenomenele proliferative

În collagenoze, țesutul conjunctiv este atins în toate cele trei componente ale sale: substanță fundamentală, celule și fibre.

Fenomenele proliferative se leagă în special de celule și fibre. S-a arătat că, în ceea ce privește celulele, în colagenoze se întâlnește o bogată reacție celulară mastocitară, plasmocitară și fibroblastică.

Din punctul de vedere al evoluției, procesele proliferative din colagenoze au anumite particularități :

- în stadiile timpurii, pare să fie în special afectat sistemul mucoid, adică substanța fundamentală și mastocitele ;

- în stadiile mai tardive este atins în special sistemul collagen, adică fibroblaștii și fibrele colagene ;

- stadiul final este deseori scleroza sau chiar hialinoza.

Proliferarea elementelor *celulare* și *fibrilare* ale țesutului conjunctiv se observă aproape exclusiv în procesele inflamatoare. Există tipuri de așa-numite inflamații productive, în care înmulțirea elementelor celulare și fibrilare constituie trăsătura principală. Astfel iau naștere granuloamele (țesut de granulație apărut într-o zonă limitată) caracteristice inflamațiilor specifice, febrei tifoide și reumatismului. În capitolul de față nu vom intra în amănunte referitoare la procesul vast și mult studiat al inflamației.

Goddard a arătat că o serie de procese alergice sînt caracterizate și ele prin proliferări, mai ales celulare, cu predominanță la nivelul vaselor. Celulele endoteliale se înmulțesc, se tumefiază, devin bazofile. Lumenul se umple cu celule monocitoide și eozinofile. Vasul se poate oblitera. Celulele periteliale proliferază și ele, își modifică forma, iau aspecte histioide. În proliferările alergice se observă deseori o plasmocitoză ; uneori există proliferări și în jurul nervilor, iar substanța fundamentală este adesea sporită.

În legătură cu colagenozele amintim formarea manșoanelor celulare perivascularare din periarterita nodoasă, despre care ne vom ocupa la capitolul respectiv. Fibrele conjunctive suferă procese intense de proliferare într-o serie întreagă de colagenoze cu evoluție lentă (sclerodermiile, numeroase afecțiuni ale pielii etc.). Ultima expresie a proliferării fibrilare este scleroza, uneori cu hialinizarea fibrelor. Nu insistăm asupra acestei probleme mult studiate. Dintre bolile collagenului, scleroza se întâlnește mai ales în sclerodermie.

O proliferare masivă de fibre colagene apare în *cheloide* (fig. 20). Sînt mai frecvente la copii și există o anumită predispoziție familială (mai ales la negri). Mecanismul pare a fi guvernat de glandele endocrine, probabil de hormonul somatotrop hipofizar și de tireotropină. Cheloidele sînt foarte frecvente la pacienții cu acromegalie și la cei operați de gușă basedowiană, în special la nivelul cicatricei operatorii. Aceleași persoane au și o tendință marcată la aderente peritoneale și pleurale. Cheloidul este format din mănunchiuri de fibre



Fig. 20. — Cheloid considerabil ocupînd o importantă suprafață a pieptului.

colagenice foarte groase, paralele între ele. Țesutul elastic este în cantitate foarte mică. În formațiunile tinere există și o cantitate mare de substanță fundamentală, cu metacromazie accentuată și cu o proliferare de mastocite. În procesele vechi predomină scleroza.

Modificările hematologice

De obicei, în colagenoze seralbuminele sînt scăzute, globulinele sînt crescute, fibrinogenul este crescut. Inhibitorul nespecific al hialuronidazei — adică heparina — este crescut.

γ -globulinele sînt crescute în toate bolile colagenului. Această creștere se leagă, probabil, de numărul mare de plasmocite din măduva osoasă și țesutul conjunctiv, acestea fiind celulele generatoare de γ -globuline și anticorpi.

Dar nu toate γ -globulinele reprezintă anticorpi, ci există, probabil, și γ -globuline libere, nelegate de anticorpi. Reacțiile principale serologice sînt legate de aceste γ -globuline, cu sau fără proprietăți de anticorpi.

În reumatismul Bouillaud-Sokolski există un titru ridicat de anticorpi antistreptococi.

În poliartrita reumatoidă există o reacție de aglutinare nespecifică accentuată.

În lupusul eritematos diseminat s-a găsit în sânge factorul L.E., care este conținut în fracțiunea γ -globulinică.

În periarterita nodoasă există precipitine nespecifice, iar în boala serului, la fel.

Din aceasta reiese că principala trăsătură comună a tuturor colagenozelor este proliferarea plasmocitelor și, legată de aceasta, creșterea γ -globulinelor și a anticorpilor. Aceste plasmocite, din cauze necunoscute, însă comune, produc nu numai o cantitate crescută de γ -globuline, ci și *globuline anormale*, care pătrund în circulația sanguină și se depun apoi în mezenchim, producând leziunile caracteristice substanței fundamentale, amintite mai sus.

După cum am arătat, fibrinoidul se deosebește de amiloid prin componența sa proteică. Cercetările lui Klemperer au dovedit că, în producerea fibrinoidului, este sigur vorba de o proteină anormală; pentru amiloid, faptul acesta nu este încă precizat. Ehrlich susține că creșterea și anomaliile γ -globulinelor sînt elementele caracteristice și hotărîtoare pentru delimitarea bolilor de colagen. De aceea, unele leziuni de sistem ale țesutului conjunctiv, datorite altor cauze (de exemplu endocrine, cum ar fi în mixedem), în care anomaliile γ -globulinice nu sînt prezente, nu pot fi înglobate în grupul colagenozelor.

Trecerea acestor globuline alterate — deci a unor *proteine anormale*, *paraproteine* — din sângele circulant în țesuturi se datorește, probabil, unei modificări patologice a permeabilității peretelui vascular sau, cum spune Rössle, unei modificări a barierei hemo-parenchimatose.

Mecanisme patogenice neuro-umorale

Pentru a cunoaște mecanismele patogenice ale modificărilor morfologice și hematologice amintite, este necesar să se cerceteze organismul în ansamblul său, deoarece colagenozele nu sînt boli ale unui organ și nici ale unui țesut autonom; ele sînt boli ale întregului organism, cu localizări și manifestări predominante.

Jimenez-Diaz (148) arată că atît colagenozele, cît și bolile alergice au un factor comun de *disreactivitate*; pe fondul influențat de acest factor activează diferiți agenți favorizanți sau inhibitori, externi sau interni. Un rol principal în disreactivitate l-ar juca, după părerea acestui autor, *disfermentoză*, condiționată de influențe constituționale și dobîndite. Jimenez-Diaz a provocat experimental, în anumite condiții, la animale, fenomene alergice și degenerescență fibrinoidă. Chini a reușit să determine leziuni caracteristice colagenozelor la animale cu focare de infecție cronică și cu reactivitate modificată.

Asemenea experiențe îmbogățesc cunoștințele; dar nu ne apropie în suficientă măsură de înțelegerea mecanismelor complexe patogenice.

Data fiind importanța sistemului nervos central în reglarea diferitelor funcții și procese ale organismului sănătos și bolnav, este nevoie să se cunoască prin ce mecanisme acționează acest sistem. Din ceea ce știm până acum se poate afirma că sistemul nervos central poate să acționeze asupra proceselor de la nivelul țesutului conjunctiv prin cel puțin două mecanisme cunoscute; prin modificarea permeabilității capilare și prin intermediul glandelor endocrine. Asupra rolului sistemului nervos în tulburările de permeabilitate s-a insistat la capitolul de fiziopatologie, așa că nu se va mai reveni aici.

II. Încercare de interpretare integrativă a patogeniei colagenozelor

Diferitele date de structură și funcție a țesutului conjunctiv converg în sensul evidențierii caracterului imunitar al bolilor de colagen. În momentul de față, paralel cu cercetările care aprofundează mai departe aspectele fundamentale ale țesutului conjunctiv, își fac loc încercări de sinteză, care confruntă datele experimentale și de laborator cu cele furnizate de clinică. Scopul acestor încercări este de a delimita, cât mai adecvat mecanisme patogenetice, în vederea unei mai bune înțelegeri și a unei practici mai eficiente.

În linii generale, o colagenoză este rezultatul unui lanț de procese imunitare complexe, autoîntreținute, care își au punctul de plecare într-o tulburare metabolică a produșilor celulelor conjunctive: proteino-polizaharidele.

Diferitele celule conjunctive, cu particularitățile lor morfologice în funcție de sediul lor (sinovială, miocard, perete vascular, piele etc.), posedă în ultimă instanță capacitatea de a sintetiza și elabora proteino-polizaharide corespunzătoare substanței fundamentale în care se află, ca și fibre conjunctive, și, în primul rând, fibre colagene.

Celulele conjunctive au proprietatea de a transforma glucoza în precursori ai polizaharidelor: monozaharidele și oligozaharidele; acestea pot servi în reacțiile energetice ale celulelor sau în sistemele acelulare, pentru metabolismul propriu-zis al celulelor, pentru acela al germenilor care ajung în țesuturi și, bineînțeles, pentru sinteza substanței fundamentale. Germenii microbieni pot folosi mono- și dizaharidele și pentru sinteza polizaharidelor și a toxinelor proprii; se știe, de pildă, că pneumococii folosesc mono- sau oligozaharide din substanța fundamentată pentru sinteza polizaharidelor capsulare, că hialuronații stimulează producerea hialuronidazelor streptococice etc. (Whistler, 1957). Nu se știe încă, cu precizie, dacă oligozaharidele sînt folosite direct pentru formarea polizaharidelor sau dacă sînt desfăcute în prealabil în anumite oligozaharide sau monozaharide, de unde începe o nouă sinteză, corespunzătoare necesităților metabolice din momentul respectiv. Acest proces metabolic este foarte activ. Polizaharidele din țesuturi sînt într-o prefacere intensă (132). S-a putut astfel stabili că jumătate din polizaharidele nou-sintetizate dispar în câteva zile.

În desfășurarea acestui proces dinamic, un rol important revine organitelor celulare, capabile să elaboreze enzime cu putere digestivă

sau litică — lisosomii. Aceștia pot digera fie proteinele, fie jumăta-tea proteinică a proteino-polizaharidelor.

În mod fiziologic, acțiunea lisosomilor este gradată în funcție de necesitățile tisulare, potrivit unor mecanisme de conexiune inversă. De pildă, un pH scăzut este optim pentru digestia proteică lisoso-mială; dar dacă prin digestia proteino-polizaharidelor procesul de gli-coliză se intensifică și crește acidul lactic, pH-ul poate crește și, prin aceasta, activitatea lisosomală să scadă. Se consideră că un asemenea proces este legat de înglobarea în vacuolele de pinocitoză sau în fago-somi a fragmentelor de proteino-polizaharide degradate (Novikoff, 1963). Aici, după necesitate, aceste fragmente sînt desfăcute mai departe sau folosite pentru sinteza polizaharidelor. Homeostazia pe plan de ansamblu este păstrată prin variațiile adaptative ale unor substanțe care pot „stabiliza” lisosomii — cum ar fi de pildă unii steroizi — sau dezintegrarea lisosomică, ca de pildă vitamina A (132).

Fragmentele de proteine și de polizaharide provenind din pereții celulari sau din capsulele bacteriilor pot determina o serie de reacții tisulare, prin înglobarea lor în celulele țesutului conjunctiv al gazdei, prin formarea unor particule alterate de proteino-polizaharide, ca și printr-o sinteză și un metabolism crescut al acestora. De cele mai multe ori, acest proces are un debut localizat într-un anumit țesut și într-o anumită regiune a organismului: sinoviale, mușchi, arteriolă, derm etc. În funcție de durata variabilă de persistență locală, procesul se poate extinde și autoîntreține, fără ca să mai fie necesare condiți-ile inițiale.

Formarea de proteino-zaharide alterate sau anormale este un pro-ces determinant în patogeneza colagenozelor. Sinteza crescută sau fago-citoza acestor compuși chimici pot determina, în principal, trei feluri de reacții:

1. Fragmentele de proteino-polizaharide alterate devin punctul de plecare a unor reacții imunitare complexe.

- a) Proteino-polizaharidele alterate într-un anumit țesut pot deter-mina leziuni celulare și reacții, formarea de anticorpi, iar prin inter-rațiunea dintre anticorpi (γ -globuline) și țesuturile alterate, fenomene de hipersensibilitate întârziată.

- b) Ca urmare a reacției precedente apar antigammaglobuline sau anticorpi secundari, sintetizați de celulele limfoide și de plasmocite; o astfel de substanță este și factorul reumatoid. Acesta, împreună cu γ -globulinele alterate creează un complex format din agregate molecu-lare laxe, care pot fi precipitate în țesuturi (fig. 21).

Din această înlănțuire a proceselor reies posibilitatea leziunilor tisulare, de tipul sensibilității întârziată, și fundamentul testelor imu-nologice.

2. Creșterea sintezei, elaborarea și fagocitarea de proteino-polizaharide alterate pot genera dezordini în proliferarea celulară și procese inflamatoare.

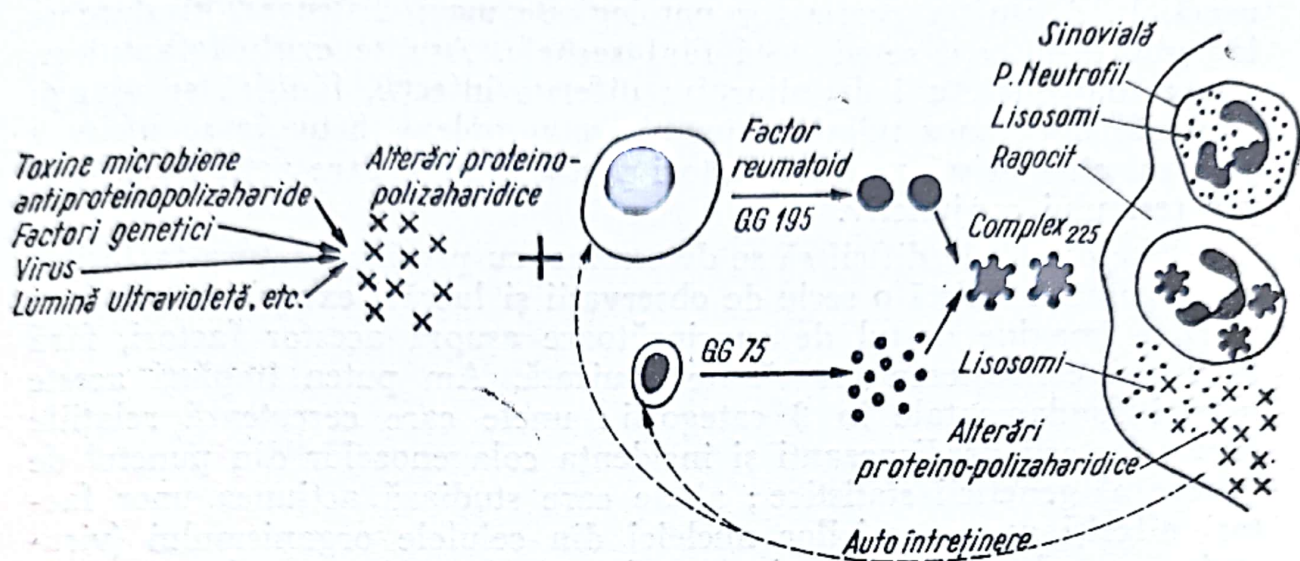


Fig. 21. — Schema patogenzei poliartritei reumatoide, reprezentând un ciclu autoîntreținut, cu punct de plecare în alterările proteino-polizaharidice.

a) Prezența proteino-polizaharidelor (alterate) și procesul de fagocitoză determină fenomene inflamatoare și reacții chimice tisulare (creșterea glicolizei, a acidului lactic etc.).

b) Ca urmare a reacțiilor inflamatoare apar procese proliferative, care, prin mecanisme enzimatice, au un efect distructiv asupra țesuturilor.

c) Ca rezultat al reacțiilor menționate se ajunge la leziuni inflamatoare și degenerative caracteristice colagenozelor și la alte proteino-polizaharide alterate, care reiau ciclul, asigurând autoîntreținerea fenomenelor patologice.

3. Degradările tisulare duc la eliberarea de lisosomi—organite tisulare cu putere digestivă.

a) O dată cu proteinele alterate din țesuturi crește activitatea lisosomilor celulari, iar în țesuturi se află și lisosomii celulelor distruse.

b) Enzimele lisosomiale, cu putere litică, digestivă, sînt revărsate în țesuturi, fapt care va duce la apariția unor leziuni degenerative și distructive.

c) În ultimă instanță, aceste leziuni înseamnă și proteino-polizaharide alterate, care închid ciclul început, asigurând și pe această cale autoîntreținerea procesului patologic.

Din această prezentare a patogeniei colagenozelor, reiese rolul determinant al proteino-polizaharidelor alterate — din țesuturile pro-

prii sau din germenii microbieni — ca prim proces sau verigă a unui lanț complex.

În condiții normale, mecanismele homeostaziei duc, în cele din urmă, la dispariția proceselor patologice; mari distrugerii tisulare și importante infecții se vindecă fără sechele. Așa se explică faptul că marea majoritate a indivizilor fac diferite infecții, fără să se ajungă la declanșarea unor tulburări imunitare complexe. Situația se schimbă în cazul când există anumiți factori predispozanți, care acționează asupra țesutului conjunctiv.

Este destul de dificil să se determine, cu precizie, natura factorilor predispozanți. Există o serie de observații și lucrări experimentale care oferă o imagine destul de cuprinzătoare asupra acestor factori, fără ca totuși cunoașterea lor să fie epuizată. Am putea împărți aceste lucrări fundamentale în 3 categorii: unele care cercetează relațiile dintre factorii predispozanți și incidența colagenozelor din punctul de vedere al geneticii statistice; altele care studiază acțiunea unor factori diferiți asupra acizilor nucleici din celulele organismului (virusuri, raze ultraviolete, enzime nucleazice bacteriene etc.); și altele care, pe cale experimentală, cu ajutorul infecțiilor bacteriene, reușesc să determine leziuni asemănătoare cu cele din colagenoze.

Genetica statistică arată incidența crescută a variate colagenoze în anumite familii, ca și prezența unor reacții biologice (factor reumatoid) în aceste familii, chiar în lipsa unor manifestări clinice. De asemenea, în ultimii ani au fost studiate numeroase enzime bacteriene care acționează asupra acizilor nucleici celulari (dezoxiribonucleaza, ribonucleaza), precum și capacitatea particulelor virale de a modifica genele structurale ale unei populații celulare. Toate aceste probleme au fost menționate în partea introductivă și se va reveni asupra lor în legătură cu etiopatogenia diferitelor entități nosologice prezentate în cartea de față.

Unele lucrări experimentale cu privire la rolul germenilor microbieni capătă o pondere deosebită în înțelegerea patogenzei colagenozelor. Astfel, Caplan demonstrează reactivitatea încrucișată dintre o componentă a peretelui membranei streptococului A β -hemolitic și mușchiul cardiac (50). Nanna Svartz a izolat, de la un pacient cu artrită reumatoidă, un streptococ din grupul B, care, în anumite condiții de cultură produce o poliartrită experimentală și apariția factorului reumatoid (291). Componentii glicozid-peptidici din membrana bacililor tuberculoși sînt substanțe active în adjuvantul care produce poliartrite la șobolani (225). Un polizaharid sulfatat (caragheenina), extras din alge sau mușchi, produce artrite experimentale la iepuri și cobai (121).

În concluzie, se poate afirma că la baza reacțiilor imunologice, a căror expresie clinică sînt colagenozele, se află o perturbare a sintezei proteinelor. Această funcție de sinteză perturbată se datorește prezenței unor predispoziții genetice, care se împletesc cu factorii cîștigați, în a căror apariție germenii microbieni au un rol important. O dată cu pierderea homeostaziei tisulare, procesul de alterare a proteino-polizaharidelor tisulare (consecință și punct de plecare în tulburările amintite) se reproduce continuu, avînd un caracter autoîntreținut.

III. Bolile collagenului

Clasificarea colagenozelor

O clasificare a colagenozelor este foarte dificilă, dată fiind complexitatea manifestărilor acestei grupe de boli. Dintre diferitele criterii de clasificare, unele se dovedesc inutilizabile, ca de pildă cel clinic sau cel biologic, din cauza intricării diferitelor leziuni și reacții caracteristice, într-un număr considerabil de cazuri.

Un criteriu mai științific pentru gruparea bolilor collagenului este cel morfologic, mai precis după sediul leziunilor predominante ale elementelor țesutului conjunctiv. Din acest punct de vedere se vor distinge boli ale țesutului conjunctiv în care leziunile predominante se găsesc în substanța fundamentală, iar altele în care modificările privesc în special fibrele conjunctive sau celulele conjunctive. Acest criteriu nu poate fi înțeles rigid, deoarece leziunile afectează și substanța fundamentală, și fibrele, și celulele conjunctive; totuși în diversele boli predomină fie alterările substanței fundamentale (lupusul eritematos diseminat), fie alterările fibrelor (cheloidele), fie cele ale celulelor (neurofibromatoza Recklinghausen).

Valabilitatea acestui criteriu de clasificare este confirmată și de unele date de terapeutică: terapia cortizonică, terapie de bază, patogenică și antiinflamatoare, are efecte diferite asupra variatelor grupe de boli, diferențiate după acest criteriu; ea va avea o eficacitate maximă asupra tulburărilor imunitare care stau la baza modificărilor substanței fundamentale, o eficacitate moderată asupra alterărilor fibrologenezei conjunctive și o eficacitate nulă oînd procesul patologic se manifestă în principal prin formarea unor celule conjunctive cu proprietăți diferite de cele normale.

Este de menționat aici și faptul că grupul de colagenoze cel mai bine studiat și mai frecvent întâlnit este cel în care alterarea substanței fundamentale se află pe primul plan.

Clasificarea colagenozelor în funcție de leziunile predominante ale elementelor țesutului conjunctiv

A. Substanța fundamentală

1. Leziuni colagenotice primitive :
 - a) Reumatismul Bouillaud-Sokol-ski
 - b) Poliartrita reumatoidă
 - c) Lupusul eritematos diseminat
 - d) Sclerodermia
 - e) Dermatomiozitele
 - f) Periarterita nodoasă și afecțiunile înrudite
 - g) Eritemul nodos etc.
2. Leziuni colagenotice secundare — endocrinopatii :
 - a) Boala Cushing
 - b) Hipotiroidia
 - c) Tireotxicoza
 - d) Acromegalia etc.

B. Fibrele

1. Colagene :
 - a) Cheloidele
 - b) Boala Peyronie
 - c) Boala Ledderhose etc.
2. Elastice :
 - a) *Pseudoxanthoma elasticum*
 - b) *Epidermolysis bullosa hereditaris*
 - c) *Stria atrophicae*
 - d) *Cutis hyperelastica* etc.

C. Celulele

1. Mastocite :
Urticaria pigmentosa
2. Fibroblaști :
Neurofibromatoza Recklinghausen etc.

Diagnosticul bolilor de colagen

Este de la sine înțeles că metodologia generală de diagnostic se aplică, cu succes, și acestei categorii de boli. Examenul clinic complet, alături de o serie de teste biologice și histologice sînt indispensabile în vederea stabilirii naturii unei suferințe a țesutului conjunctiv.

Trebuie menționat că diagnosticul collagenopatiilor necesită unele nuanțări, o anumită îndrumare a raționamentului clinic, în lipsa căroră diagnosticul de collagenopatie poate fi tardiv sau imposibil.

Dat fiind ubicuitatea țesutului conjunctiv, colagenozele pot îmbrăca tabloul clinic al multor sindroame, aparținînd fie unui sistem (digestiv, vascular etc.), fie mai multor sisteme (nervos, circulator, locomotor, tegumente ș.a.m.d.).

În același timp trebuie însă să se țină seama de faptul că bolile de colagen sînt relativ rare, astfel încît raționamentul clinic asupra unor tulburări complexe nu va căuta, de la început, descifrarea unei colagenoze ; numai prin eliminarea, fundamentată clinic și biologic, a unor sindroame similare, dar de mai mare frecvență, se poate reține și investiga, pe plan conceptual și practic, prezența bolilor de colagen. Așadar, în primul rînd trebuie să se răspundă la întrebarea dacă este vorba sau nu de o colagenoză, această întrebare născîndu-se mai ales în cazurile cînd tablourile clinice sînt atipice față de sindroamele frecvente și cunoscute.

Elementele clinice care întăresc prezumția de colagenoză sînt următoarele : prezența unei stări febrile, căreia, în ciuda cercetărilor aprofundate, nu i se găsește cauza ; această febră se însoțește de manifestări clinice bizare sau atipice din partea unui aparat sau sistem al organismului ; prevalența simptomelor din partea tegumentelor, articulațiilor, vaselor și a plămînilor. Fenomenele menționate pot apărea grupate sau izolate, simultan sau succesiv, pot fi persistente sau trecătoare. Tocmai această aparentă lipsă de legătură a simptomelor amintite sugerează ideea unei colagenoze.

Ajunși aici, progresiunea raționamentului și o baterie de teste sînt chemate să precizeze care anume colagenoză este în cauză. De cele mai multe ori, acest din urmă obiectiv poate fi atins, însă în unele cazuri se întîlnesc dificultăți greu de trecut, deoarece tablourile clinice pot fi remarcabil de eterogene, atipice ; astfel, se pot întîlni lupusuri cu tablou clinic de poliartrită reumatoidă sau de periarterită nodoasă, dermatomiozite care au manifestări de sclerodermie etc.

Deși diferențierea diverselor boli de collagen are un caracter, în oarecare măsură, convențional, deoarece tabloul clinic variază reprezentînd expresia unor mecanisme patogenice foarte apropiate, nu trebuie pierdut din vedere faptul că această diferențiere are importanță din punct de vedere practic.

Caracterele febrei în colagenoze. Testele biologice

Importanța febrei în diagnosticul bolilor de collagen este considerabilă. Valoarea ei diagnostică se stabilește prin eliminarea unor boli și sindroame febrile, mai ales de cauză infecțioasă.

Este greu de vorbit despre anumite caractere ale febrei în colagenopatie. De obicei, febra este moderată și prelungită, dar nu trebuie să se uite că există și boli de collagen care îmbracă aspectul unei stări infecțioase acute sau supraacute, ceea ce, fără îndoială, face diagnosticul dificil. Un tablou clinic care poate să sugereze o septicemie se poate întîlni mai frecvent în lupusul eritematos diseminat, uneori în periarterita nodoasă și dermatomiozită și, mai rar, în sclerodermie. Hemocultura poate tranșa această dificultate. Uneori însă, nu este ușor să se facă diagnosticul diferențial cu o endocardită bacteriană subacută, în care hemoculturile pot fi negative iar tabloul clinic poate fi asemănător cu acela al unui lupus eritematos diseminat sau al unei periarterite nodoase ; totuși, diferențierea va fi posibilă pe baza anemiei constante și a caracterului bine conturat al semnelor stetacustice de leziuni endocardice mitrale și aortice, aproape totdeauna asociate.

Examenul funcțiilor renale, examenul sedimentului urinar și uroculturile repetate vor permite, de asemenea, să se facă deosebirea din-

tre semnele unei nefrite în focar, din septicemiile lente (ca în cazul endocarditei bacteriene subacute), și sindromul urinar relativ sărac, dar cu funcțiile renale afectate, dintr-un lupus eritematos difuz ; de asemenea, este necesar să se accentueze că piuria și pozitivitatea uroculturilor pledează pentru substratul septic al sindromului, și nu pentru cel collagenotic. Desigur că unele stări septice se pot greșa pe o colagenoză ; în aceste cazuri, din punct de vedere practic, diferențierea nu este indispensabilă : dominante sînt fenomenele septice și importantă, alegerea mijloacelor pentru combaterea lor.

Tabloul clinic al unei colagenoze în care febra este dominantă se poate suprapune și aceluia al unei reticuloze maligne. Astfel, o stare febrilă cu splenomegalie, adenopatii variate și cu leucopenie se poate întîlni deopotrivă în lupus, în periarterită, ca și în boala Hodgkin, leucemiile acute aleucemice, anemiile aplastice ș.a. Același aspect clinic poate fi împrumutat și de tuberculozele oculte, în care, uneori, leziunile pulmonare sînt relativ discrete. Este evident că în asemenea cazuri un examen hematologic complet, biopunctura sau biopsia ganglionară, precum și explorarea radiologică amănunțită a plămînilor poate oferi indicii valoroase.

Cea mai importantă latură diagnostică legată de stările de hipertermie este însă de a stabili, în mod riguros, că nu este vorba de o stare septică. Acesta, credem, este primul comandament, deoarece în colagenozele cu evoluție acută se cuvin a fi folosite doze mari de derivați cortizonici, în timp ce stările septice necesită cantități mari de antibiotice.

O febră moderată și prelungită de origine necunoscută are multe șanse să fie de origine collagenotică ; această prezumție este întărită și de prezența unor dureri articulare, însoțite sau nu de manifestări inflamatoare articulare. Dacă un asemenea tablou clinic este caracteristic și pentru lupusul eritematos și pentru poliartrita reumatoidă, reumatismul subacut sau sindromul Reiter, el poate fi întîlnit și în melitococii, endocardite bacteriene subacute, dizenterii bacilare cronice, colite ulceroase incipiente sau septicemii cronice cu meningococ.

Pentru a reține bănuiala de colagenoză, în stările febrile prelungite, va trebui ca fiecare dintre bolile menționate să fie avută în vedere și să se folosească toată bateria de teste și investigații menite să o confirme sau să o elimine. Numai pe terenul rămas liber, pe care nici una dintre aceste boli nu poate fi dovedită, prinde rădăcini diagnosticul prezumtiv de colagenoză. Această afirmație ni se pare cu atît mai întemeiată, cu cît cele mai multe dintre testele biologice caracteristice colagenozelor nu au o specificitate riguroasă. Nici creșterea vitezei de sedimentare, nici hipergammaglobulinemia nu sînt caracteristice numai colagenozelor, unele teste caracteristice acestor boli pu-

tînd fi pozitive și în diferite alte stări patologice. Dacă am lua spre exemplu prezența celulelor L.E. sau a anticorpilor autoimuni, putem constata că în procente însemnate se întîlnesc și în lupusul „discoïd”, în poliartrita reumatoidă, în sindromul Sjögren sau în boala Hashimoto. Cît despre factorul reumatoid, acesta poate fi pozitiv și în lupusul eritematos, și în periarterita nodoasă, în sclerodermie sau dermatomiozită și negativ în cazurile incipiente de poliartrită reumatoidă.

Iată deci o serie de dificultăți în stabilirea, în numeroase cazuri, a felului de collagenopatie despre care este vorba. Problema apare însă și mai complicată dacă se reține faptul că atît testul L.E., cît și prezența anticorpilor antinucleari sînt constatate și în boli care nu aparțin grupului collagenozelor, ca de pildă în unele alergii medicamentoase, hepatopatii (ciroze postinfecțioase) sau chiar în tuberculoza pulmonară.

După cum remarcam, nici unul dintre testele biologice nu poate avea o valoare diagnostică certă. Aceasta însă nu înseamnă că ele sînt neglijabile. Testele biologice pot uneori să sugereze o collagenoză pe care contextul clinic să o certifice sau pot să confirme un diagnostic de probabilitate, sugerat de un anumit tablou clinic.

Colagenoze cu interesarea unui singur organ sau sistem

În aceste cazuri diagnosticul este cel mai dificil : este dificil să se presupună existența unui lupus eritematos în cazul unei afecțiuni limitate la rinichi și să se facă diagnosticul de reumatism poliarticular acut în lipsa unor manifestări articulare. Și totuși, asemenea situații nu sînt excepționale : uneori, o anumită perioadă de timp, o sclerodermie poate să se manifeste numai prin leziuni esofagiene ; o periarterită nodoasă, numai prin leziuni pulmonare sau mezenterice ; o poliartrită reumatoidă, numai prin fenomene Raynaud.

În astfel de împrejurări, testele de evolutivitate a bolii trebuie să ne conducă la ideea unei boli care are la bază o tulburare imunitară. Atitudinea terapeutică va fi determinată de această prezumție, problema stabilirii exacte a categoriei nosologice rezolvîndu-se în timp.

Există însă manifestări clinice din partea unui singur organ sau sistem în care diagnosticul este mult mai ușor și preocuparea clinicianului se îndreaptă doar spre precizarea bolii ; din acest cadru fac parte colagenozele care au o singură manifestare sau o singură categorie de manifestări : articulare, cutanate, vasculare, pulmonare, musculare ș.a.m.d.

Artropatiile collagenotice. Dacă artropatia este simptomul major în poliartrita reumatoidă, nu trebuie uitat că în unele colagenoze există un sindrom poliarticular, uneori cu caracter dominant.

Sindromul Sjögren implică atingeri poliarticulare evidente, în timp ce tulburările oculare sau salivare pot fi discrete și să treacă neobservate. Caracteristic acestor atingeri este debutul lor în marile articulații sau la rahis, tabloul clinic fiind apoi aproape imposibil de diferențiat de acela al poliartritei reumatoide. Dificultățile sînt cu atît mai mari, cu cît, de obicei, un asemenea sindrom poliarticular netipic poate să preceadă, cu cîteva luni, și, uneori, cu cîteva ani, manifestările oculare și salivare.

Lupusul eritematos diseminat debutează în aproximativ jumătate din cazuri cu un sindrom articular, însoțit sau nu de leziuni cutanate. Artropatiile lupice pot avea un caracter fluxionar migrator, sugerînd un reumatism poliarticular acut ; în aceste cazuri diagnosticul este laborios. Absența unei angine premonitorii sau persistența unei reduceri a mobilității articulare sînt simptomele care, alături de testele biologice, permit un diagnostic corect. Cînd lupusul îmbracă aspectul articular al reumatismului subacut, diagnosticul clinic este practic imposibil fără cercetarea sindromului biologic. Poliartrita lupică cronică este foarte asemănătoare cu cea reumatoidă, deosebiri fiind minime : discreția semnelor radiologice, datorită unui caracter distructiv mai redus în lupus și, implicit, o tendință distructivă și invalidantă mai redusă în această boală. Dificultatea sporește în cazul lipsei sindromului lupic cutanat, dacă se ține seamă de faptul că în 10% din cazurile de poliartrită reumatoidă se găsesc și celule lupice.

O anumită importanță pentru diagnostic o capătă unele pete punctiforme, cafenii, periungheale, datorite unor tromboze ale micilor arteriole și care se întîlnesc în lupus și în sclerodermie.

În *periarterita nodoasă* pot fi întîlnite poliartropatii care ar putea fi confundate cu un reumatism acut sau cu o poliartrită reumatoidă ; în această boală, ca și în celelalte sindroame înrudite cu ea, se constată manifestări corespunzătoare teritoriilor cu leziuni vasculare predominante. Menționăm astfel : simptomele abdominale, cînd procesul angiitic interesează vasele mezenterice ; cefaleea și tulburările vizuale, în arterita temporală ; nodulii cutanați, cînd atingerile predominante se găsesc în vasele mici și mijlocii ale dermului, ca în vascularita nodulară.

În *sclerodermie* confuzia este destul de frecventă, mai ales cînd apar atrofii musculare și poziții vicioase sau deviații articulare. Totuși, în această boală există multe deformații și deviații și aproape de loc tumefacții articulare ; articulațiile nu sînt inflamate și mobilitatea lor nedureroasă este multă vreme păstrată.

În *dermatomiozită*, tumefacția tegumentelor care acoperă articulațiile, mai ales cele distale, sau pielea îngroșată și aderentă la țesu-

turile subiacente în stadiile tardive, împreună cu atrofiile și retracțiile musculare, pot da false imagini de artropatii, mai ales la degete, coate și genunchi.

Tulburările de irigație periferică. Aceste tulburări, mai ales sub forma *crizelor de vasoconstricție de tip Raynaud*, sînt prezente în mai toate colagenozele. De foarte multe ori, aceste tulburări precedă cu luni sau ani o poliartrită reumatoidă, un lupus eritematos sau o sclerodermie. În periarterita nodoasă, ele pot constitui primul simptom care atrage un examen complet și descoperirea bolii în ansamblu.

Arterite și gangrene periferice se întîlnesc în periarterita nodoasă și, mai rar, în lupus sau sclerodermie.

A fost pusă în discuție și participarea cortizonului la leziunile vasculare amintite. Se poate considera că acest hormon este capabil să determine unele modificări vasculare, dar acestea sînt de importanță minoră și pasagere, dispărînd o dată cu încetarea tratamentului.

Miopatiile în colagenoze. Atrofia musculară, contractura și durerile se întîlnesc frecvent în poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos, periarterita nodoasă, sindromul Sjögren etc. Se poate vorbi, deci, despre o miopatie în colagenoze. Gradul acesteia este diferit: de intensitate medie în colagenozele menționate, este foarte intensă în dermatomiozită și discretă ori capricios dispusă topografic, în sclerodermie.

Pneumopatiile colagenotice. Leziunile pulmonare sînt destul de frecvente în colagenoze. Se cunosc formațiunile nodulare pulmonare din *reumatismul acut*, corespunzătoare unor noduli Aschoff, care împrumută unele trăsături caracteristice țesutului-gazdă. Aceste formațiuni, care necesită diferențierea de leziunile tuberculoase, beneficiază vizibil de corticoterapie.

În *poliartrita reumatoidă* pot fi remarcate granuloame care pot crea confuzii cu tuberculoza și carcinomatoza. La aceste aspecte mai caracteristice se adaugă și leziuni de arterită necrotică, pneumonite interstițiale, bronșiolite, fibroză interstițială, imaginea de „fagure de miere” etc.

Un aspect particular îl constituie prezența nodulilor pulmonari la minerii din minele de cărbune, care prezintă, în același timp, și silicoză. Acești noduli, descriși de Caplan, se deosebesc de cei din silicoza simplă prin faptul că au diametrul de aproximativ 2 cm și sînt formați prin confluența unor noduli mai mici în care centrul este necrotic, iar marginile au histiocite „în palisadă”, încărcate abundant cu pigment de cărbune. Aceste formațiuni se pot pune în evidență și radiologic; aspectul lor diferă și de acela al tuberculozei și de acela al silicozei simple. Este de asemenea interesant faptul, semnalat de autorii englezi, potrivit căruia, în regiunile carbonifere, 50% dintre

bolnavii cu pneumoconioze prezintă în același timp poliartrită reumatoidă (49).

În *lupusul eritematos diseminat*, manifestările pulmonare pot avea uneori un caracter dominant sau să fie primele care atrag atenția asupra bolii. Pneumoniile prelungite sau prezența de multiple arii de atelectazie la bazele pulmonare pot sugera ideea unui lupus eritematos. Pleurezia cu dureri intense este destul de frecventă și, uneori, poate constitui simptomul de debut al bolii. Goul și Davies semnalează că pleurezia apare în 50% din cazuri, îngroșările pleurale vizibile radiologic în 75% din cazuri, iar infiltrațiile pulmonare în 50% din cazurile de lupus eritematos diseminat (citați de 244).

În *periarterita nodoasă* manifestările respiratorii pot precede uneori, cu câțiva ani, celelalte semne clinice. Aproximativ o treime din bolnavi au crize astmatice; uneori, se constată prezența unei bronșite, pneumonii sau pleurezii, iar durerea pleurală și hemoptiziile pot sugera prezența unui infarct pulmonar.

Confuziile cu tuberculoza pulmonară și cu pneumoniile cronice supurative sînt foarte posibile, practic fiind foarte greu de a le deosebi clinic sau radiologic. Prezența unei eozinofilii crescute evidenciază la mai bine de 50% din bolnavi, constituie un prețios indiciu în favoarea periarteritei nodoase.

În *sclerodermie*, o fibroză pulmonară difuză poate preceda cu câteva luni manifestările cutanate, iar în stadiile avansate apar hipertensiunea pulmonară și manifestările clinice ale insuficienței cardiovasculare. Un aspect particular îl constituie și constatarea, în regiunea bazelor, a unor formațiuni microchistice.

În *dermatomiozită* este mai oportun să ne gândim la o carcino-matoză bronhopulmonară, decît la o determinare pulmonară a bolii.

Leziunile cutanate în colagenoze. Aproape toate colagenozele prezintă leziuni cutanate. În precizarea diagnosticului, diferențierea acestor leziuni capătă o importanță deosebită.

În *reumatismul acut*, eritemul marginal este specific, iar eritemul nodos sau cel multiform nu sînt foarte rare. Nodulii cutanați, întîlniți mai rar în țara noastră, sînt destul de ușor modificați de terapia cortizonică.

În *poliartrita reumatoidă*, nodulii cutanați din regiunile cubito-olecraniană, rotuliană sau occipitală sînt duri, cel mai adesea subperiostici și persistă mult timp.

În *lupusul eritematos diseminat*, leziunile cutanate apar mai ales în regiunile expuse la soare; eritemul facial în formă de fluture este bine cunoscut. Cea mai importantă problemă de diagnostic constă în deosebirea de *lupusul discoid*, în care leziunile sînt limitate la piele, nefiind vorba de o afectare sistemică, ca în cel diseminat, iar leziu-

nile, de obicei circulare, variază în diametru de la câțiva milimetri la câțiva centimetri. Ca aspect, aceste zone sînt roșii, acoperite cu scuame de aspectul solzilor, și prezintă grade variate de telangiectazii și atrofie cutanată.

În *periarterita nodoasă*, leziunile cutanate apar în aproximativ 50% din cazuri. Aspectul acestora nu este caracteristic, putînd sugera diferite alte boli generale sau dermatoze. În această privință pot fi amintite aspectele de eritem multiform sau nodos, urticarian, scarlatiniform sau hemoragic. Există de asemenea cazuri în care pe membre apare aspectul de „livedo reticulat”. În astfel de situații, numai contextul clinic sau, mai sigur examenul biopsic pot pune diagnosticul de periarterită nodoasă.

Sclerodermia difuză este o boală predominant cutanată, în lipsa leziunilor cutanate această boală neputînd să fie diagnosticată. Aspectul ei este caracteristic și destul de ușor de recunoscut. Principala problemă care se pune în sclerodermie este deosebirea dintre forma localizată a acesteia — sau *morphea* — și forma difuză. Forma localizată nu are manifestări generale; apare mai ales la copii și tineri. Leziunile, la început reduse ca întindere, au o colorație roșie-violacee, cu tendința de a se palida și îndura, ducînd, în câțiva ani, la pigmentări reziduale și zone de atrofie cutanată. Spre deosebire de forma localizată, sclerodermia difuză are tendință extensivă, cuprinzînd tegumentele mîinilor, ale feței, ale toracelui, în decurs de 2—3 ani. Pielea este netedă, îndurată, întinsă și lipsită de elasticitate. Faciesul ia un aspect caracteristic, de „icoană bizantină”, iar leziunile musculare subiacente pot determina poziții vicioase ale membrelor, care însoțesc modificările cutanate menționate mai sus.

Sclerodermia se însoțește și de depuneri calcare (calcinoză) în jurul articulațiilor digitale și la coate, uneori extinse și pe diferitele proeminente osoase. Sindromul Thibierge-Weissenbach este reprezentat de triada simptomatică: sclerodermie, calcinoză și telangiectazie, mai ales la față, frunte și toracele superior.

În *dermatomiozită*, leziunile pielii au un aspect eritematos, cu nuanță ușor violacee, și sînt localizate mai ales pe pleoape și în regiunile malare; în aceste zone se găsesc uneori porțiuni edemațiate, telangiectazii dispuse „în rețea” și pete alternante de pigmentare și depigmentare. Leziunile amintite se întind uneori în regiunile acoperite de păr, antrenînd atrofia foliculilor piloși pe torace sau pe membre. Și în dermatomiozită poate fi întîlnită calcinoza, dar în această boală, spre deosebire de sclerodermie, ea este localizată la distanță de proeminentele osoase, în țesuturile moi (subcutan, în fascii și mușchi).

Concluzii finale

Dacă luăm în considerație că leziunile caracteristice din colagenoze reprezintă expresia unor alterări în structura și metabolismul acizilor nucleici care guvernează întregul proces de sinteză a proteinelor organismului, vom înțelege caracterul ubicuitar al acestor leziuni și, implicit, simptomele.

Alterările care stau la baza acestui grup de boli sînt destul de apropiate, deosebiri fiind, în bună măsură, legate de sediul predominant al leziunilor, de succesiunea apariției și de intensitatea lor. Diferențierea nosologică este, așadar, de ordin fenomenologic, și nu esențială. Din această constatare rezultă și o altă concluzie importantă pentru diagnostic: granițele nosologice ale colagenozelor au, într-o anumită privință, și un caracter convențional. Diagnosticul de lupus eritematos sau de periarterită nodoasă sau de poliartrită reumatoidă se afirmă nu numai în cazul unor tablouri clinice tipice, ci și atunci cînd manifestările sînt intricate sau chiar cînd unele caractere de bază lipsesc. Se știe că există o boală lupică fără lupus, o poliartrită reumatoidă cu celule L.E., o periarterită nodoasă cu sindrom poliarticular marcat. În cazurile în care există un sindrom poliarticular, iar factorul reumatoid, ca și celulele lupice sînt prezente, se va pune diagnosticul de poliartrită reumatoidă, în cazul predominanței leziunilor articulare față de cele viscerale, și de lupus eritematos în cazurile în care predominanța leziunilor este viscerală.

În asemenea cazuri diagnosticul se leagă nu de ansamblul tulburărilor care ne-ar conduce la stabilirea unui număr considerabil de asocieri morbide, ci de *tabloul clinic predominant*.

Lupusul eritematos diseminat

Definiție și generalități. Lupusul eritematos diseminat (L.E.D.) este o boală a țesutului conjunctiv, caracterizată prin alterarea stării generale și manifestări clinice variate, datorite leziunilor țesutului conjunctiv din vase, piele, membrane seroase, sinoviale și viscere; toate aceste trăsături subliniază caracterul generalizat, sistemic, al bolii; în același timp trebuie adăugat faptul că tabloul clinic, în ansamblu, este legat de localizarea predominantă a leziunilor menționate, într-un sector sau altul al organismului, evoluția bolii putînd fi acută, subacută și, uneori, cronică.

Descris mai întîi de Kaposi, în 1872, L.E.D. este luat în considerație mai ales după ce Libman și Sacks descriu endocardita care îl poate însoți; un progres important în cunoașterea bolii urmează des-

coperirii de către Hargraves, în anul 1948, a celulelor caracteristice, lupice.

Cadrul nosologic. Boala fiind recunoscută și descrisă inițial de către dermatologi, multă vreme caracterul leziunilor cutanate, ca și starea de evolutivitate au fost hotărâtoare pentru clasificarea diferitelor forme de lupus eritematos.

În general s-au desprins, pe de o parte, *formele cronice sau discontinue*, de cele mai multe ori localizate, de *formele diseminate*, cu evoluție subacută sau acută. Spre deosebire de primele, formele diseminate prezintă leziuni vasculare întinse și leziuni organice variate.

În momentul de față, concepția cu privire la unicitatea lupusului eritematos este încă puternică. Argumentele principale ale acestei poziții rezidă mai ales în observația unor cazuri de lupus eritematos cronic care, după ani de evoluție torpidă, se transformă în L.E.D. Totuși, rîndurile celor care instituie un hotar nosologic între cele două forme se întăresc. Principalele lor argumente se întemeiază pe faptul că în L.E.D. leziunile cutanate lipsesc la majoritatea cazurilor sau sînt insignifiante și, mai ales, pe prezența în L.E.D. a unor elemente specifice, ca celulele L.E. și anticorpii antinucleari. Problema acestei delimitări nu este însă tranșată, pînă acum, pe plan general sau teoretic. Totuși, fiecare caz în parte, și acest lucru este important din punct de vedere practic, poate fi încadrat relativ ușor într-o formă sau alta, cu indicații prognostice și terapeutice fundamentale diferite.

Denumirea de lupus eritematos diseminat este folosită mai ales în Franța și Germania, în timp ce în S.U.A. denumirea cea mai curentă este de lupus eritematos sistemic.

Incidența bolii. Este dificil de apreciat răspîndirea acestei boli, mai ales pentru motivul că în cele mai multe țări, testul-cheie — cercetarea celulelor lupice — nu a devenit o probă de rutină. Statisticile cele mai importante (Dubois) depășesc 500 de cazuri (100). Cîteva statistici ale unor centre importante semnalează între 100 și 300 de cazuri, cu o tendință notabilă de creștere a cazurilor nou-descoperite. Acest fapt se datorește, în primul rînd, unei cunoașteri mai profunde a bolii — atît pe plan clinic, cît și prin examene de laborator. Există și studii care susțin că L.E.D. are o incidență mai mare decît boala Biermer sau limfogranulomatoza malignă.

În statistica noastră am urmărit 85 de cazuri de L.E.D. ; numărul cazurilor noi variază între 8 și 10 anual.

În cazurile prezentate de noi, ca și în celelalte statistici, boala apare predominant la femeie, în proporție de 90% ; se manifestă în perioada genitală activă, cu o incidență maximă între 20 și 30 de ani. Apariția sub vîrsta de 10 ani și peste cea de 60 de ani este excep-

țională. Vîrstele extreme în cazurile publicate, au fost de 10 luni și de 81 de ani (Miescher).

Din punct de vedere geografic sau rasial, nu se poate stabili nici o predispoziție specială.

Etiologie

Etiologia bolii este *necunoscută*. Se pot distinge totuși anumiți *factori declanșanți* sau *agranvanți*. Rolul unor asemenea factori este subliniat prin legătura cu debutul bolii sau exacerbarea acută a acesteia.

Lumina solară. Expunerea la soare poate da o reacție cutanată intensă a tegumentelor expuse, urmată de extinderea manifestărilor cutanate și apariția unor alterări viscerale caracteristice.

Alți agenți fizici. Un rol etiologic se atribuie, de asemenea, *razelor Röntgen, ultraviolete, frigului, arsurilor sau contuziilor grave*.

Medicamentele. Uneori, boala apare în cursul folosirii anumitor medicamente; alteori, ea este agravată de acestea. Printre medicamentele agresive se semnalează: *sărurile de aur, chinina, sulfonamidele, bismutul, barbituricele, penicilina ș.a.*

Hormonii steroizi. Slocumb consideră că întreruperea bruscă a tratamentului steroidian la bolnavi cu poliartrită reumatoidă poate declanșa un L.E.D.; alți autori sînt însă de părerea că în asemenea cazuri este vorba numai de o activare a unui lupus existent, corticoizii nefiind capabili să producă boala, ci doar să o exteriorizeze. Se știe, de asemenea, că suprimarea bruscă a terapiei cu cortizon poate acutiza un L.E.D. subacut sau cronic.

Factorii emoționali. Miescher și colab. citează cazuri de L.E.D. latent, exteriorizat prin traume psihice importante.

Influența sarcinii. Se consideră că în prima jumătate a perioadei de sarcină și în primele 2 luni după naștere pot apărea exacerbări ale bolii, în timp ce în a doua jumătate a perioadei de sarcină sînt posibile remisiunile (Friedman și Rutherford). Sarcina nu reprezintă un pericol vital pentru gravidă, dar se menționează o mortalitate crescută intrauterină a fătului și tendința la nașteri premature (117).

Factorii genetici. Există un studiu care scoate în evidență o *predispoziție genetică* în apariția L.E.D. În 35 de familii cu bolnavi de L.E.D. s-au găsit 79 de cazuri de boală (Vesey). În aceste familii se găsesc, în plus, mulți indivizi cu hipergammaglobulinemie, prezența factorului reumatoid, prezența anticorpilor antinucleari. În aceste cazuri pare, deci, să fie vorba de moștenirea unei perturbări imunologice.

Trebuie să facem o mențiune generală asupra relativității ponderii factorilor etiologici. Cei mai mulți dintre factorii fizici sau medicamentoși interferează existența mai tuturor oamenilor și de aceea

putem socoti discutabil rolul lor în declanșarea bolii ; în același timp, însă, nu trebuie nesocotită posibilitatea ca unii dintre acești factori să agraveze boala.

Patogeneză

Rolul tulburărilor imunologice. Imensa majoritate a cercetătorilor sînt de acord să sublinieze rolul tulburărilor imunologice în apariția și evoluția L.E.D. De asemenea, cele mai multe păreri converg pentru a susține existența unui proces de *autoimunizare*. Dacă prezența auto-anticorpilor în L.E.D. este neîndoielnică, este foarte dificil să se demonstreze că leziunile anatomice și fenomenele clinice sînt datorite acestor autoanticorpi.

Factorii antinucleari au fost puși în evidență prin reacția de consum al antiglobulinelor și prin imunofluorescență, demonstrîndu-se fixarea imunoglobulinelor serului de la bolnavi pe nucleii celulelor din frotiuri sau din secțiuni histologice. Acești factori antinucleari aparțin la 3 categorii de imunoglobuline : γG , γA și γM . Acești factori produc o fluorescență nucleară difuză ; ei sînt responsabili de producerea elementelor caracteristice pentru diagnosticul bolii (celulele L.E.), prin acțiunea asupra complexului acid ribonucleic-histonă, care constituie nucleoproteinele. Valoarea patogenică a acestor factori antinucleari este subliniată și de faptul că, practic, numai în mod excepțional, în cazurile de L.E.D., nu sînt puși în evidență anticorpii antinucleari prin imunofluorescență.

Anticorpii împotriva acidului dezoxiribonucleic (ADN) sînt puși în evidență cu ajutorul reacțiilor de fixare a complementului, al reacțiilor de fixare, de aglutinare pasivă, prezentînd toate caracterele imunologice ale reacțiilor antigen-anticorp ; acești anticorpi nu sînt găsiți în nici o altă boală, deoît în L.E.D. ; totuși, prezența lor nu este constantă.

Interpretarea apariției celulelor L.E. este bazată pe studiile de ultracentrifugare și imunofluorescență. În ser se găsește o γ -globulină cu o constantă de sedimentare de 75, care produce omogenizarea și mărirea volumului leucocitelor, adică primul timp al formării celulelor L.E. Procesul imunologic poate produce ulterior corpi L.E. liberi, celule L.E. propriu-zise sau rozete, pe baza mecanismului menționat și ca expresie a alterărilor nucleare.

Celulele L.E. sînt polimonfonucleare cu nucleu intact din punctul de vedere al cromatinei și al conturului ; în centrul celulei, în concavitatea nucleului, se găsește inclusă o formațiune rotundă, omogenă, cu reacții citochimice particulare ; acestea demonstrează că este vorba de ADN (reacția Feulgen pozitivă), care ar fi în stare de depolimeri-

zare sau blocat de o proteină străină, în timp ce s-a constituit această formațiune (nu se colorează cu verde de metil, ca ADN polimerizat). Aceste celule se produc *in vitro*, prin punerea în contact a serului

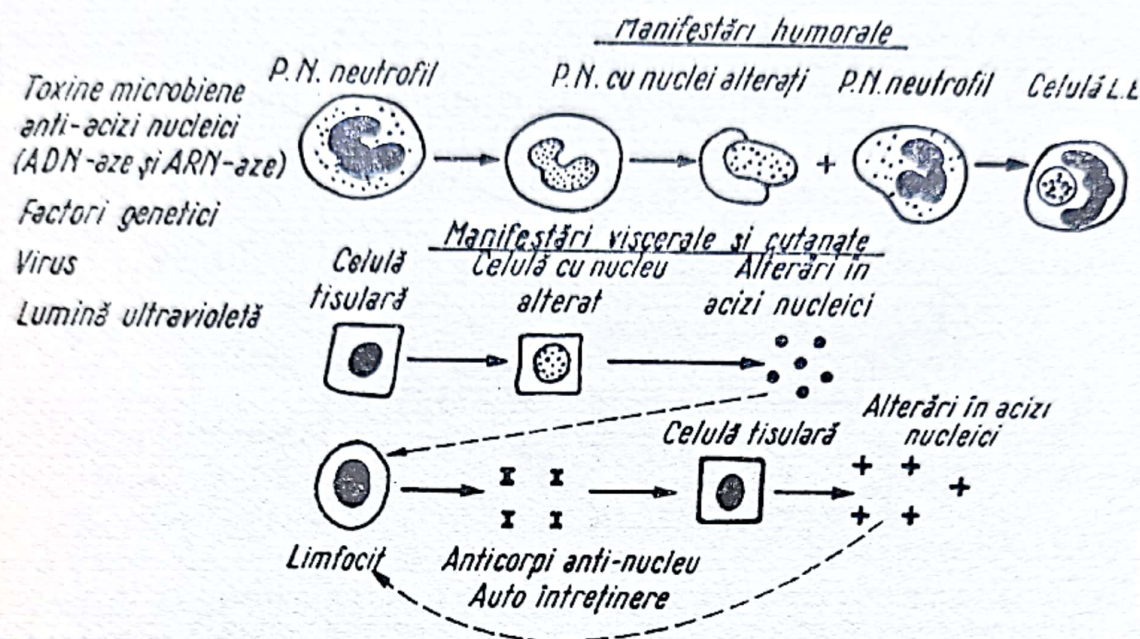


Fig. 22. — Schema patogenezei lupusului eritematos diseminat, reprezentând un ciclu autoîntreținut, cu punct de plecare în alterarea acizilor nucleici.

patologic cu nucleii celulari leucocitari sau limfocitari și cu celule vii cu funcții fagocitare. Fenomenul imunologic (fenomenul L.E.) care duce la formarea celulelor L.E. constă în fixarea unor anticorpi specifici pe nucleii, aceștia modificându-se și dând aspectul de fagocitoză și de celule L.E.

Studiile cu ajutorul microcinematografiei accelerate în contrast de fază, întreprinse de Robineaux (1958), demonstrează că fenomenul L.E. se produce rapid, în secunde sau câteva minute (251). Principalele faze sînt următoarele :

a) omogenizarea nucleară ; apare în 15—30 de minute, dacă se adaugă ser L.E. leucocitelor sau limfocitelor alterate ; structura cromatinică a nucleului dispăre, iar nucleii își pierd lobulația și își măresc volumul, în timp ce citoplasma prezintă unele alterări perinucleare, urmate de ruptura bandei citoplasmatică, ceea ce face ca nucleul să hernieze la marginea celulei ;

b) fagocitoza și formarea rozetelor lupice ; este observată în interval de 10 minute pînă la 1 oră și constă în aglomerarea de polimorfoculare în jurul nucleului omogen și herniat din celulă, datorită chimiotactismului pozitiv al granulocitelor față de nucleii alterați și care nu mai sînt înconjurați de citoplasmă ;

c) formarea celulelor L.E. ; constă în fagocitarea de către un polimorfonuclear a nucleului globulos și omogenizat sau a unui lob al acestui nucleu (fig. 23).

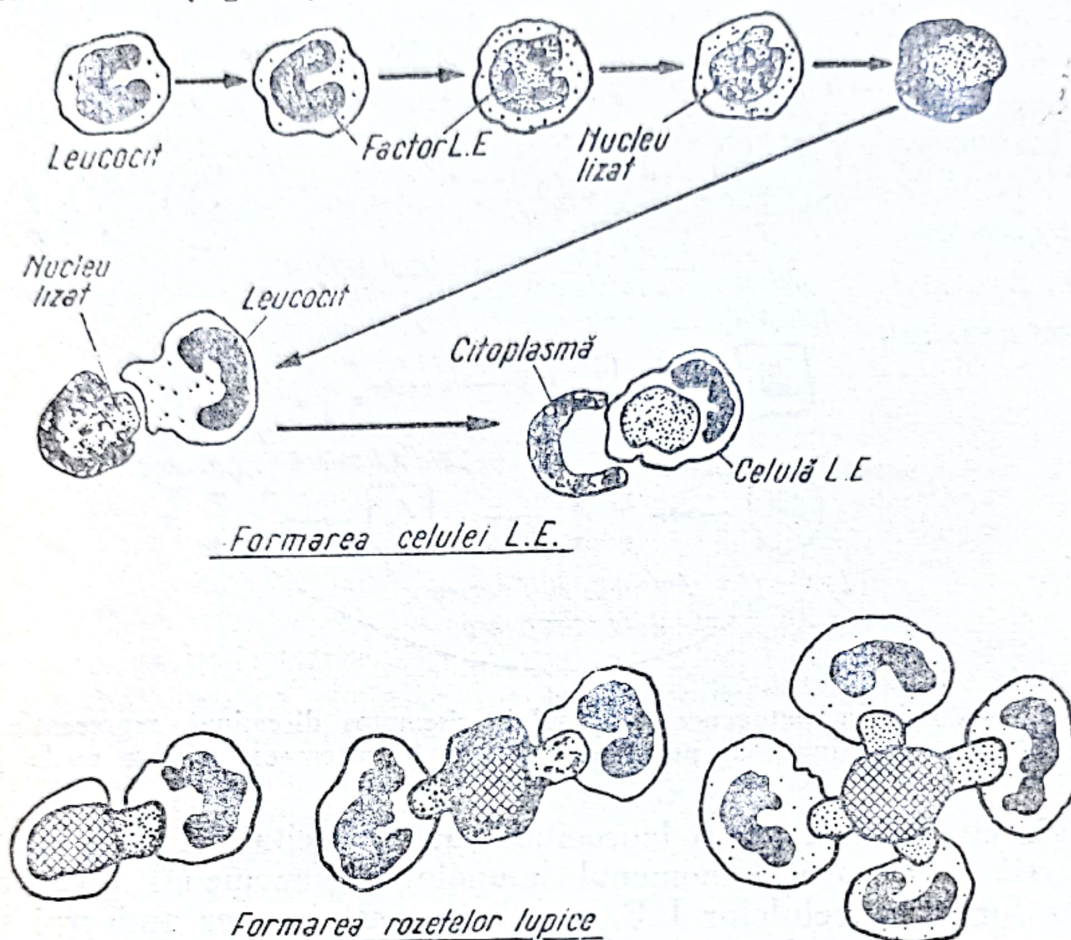


Fig. 23. — Reprezentarea schematică a procesului de formare a celulelor L.E. și a rozetelor lupice.

Interpretarea fenomenului L.E., după cei mai mulți cercetători, se face în sensul existenței unei reacții antigen-anticorp, în care antigenul este format din nucleu, iar anticorpul se găsește în serul bolnavilor cu L.E.D. Acest fenomen imunologic are ca urmare o fagocitoză specifică.

În serul bolnavilor cu lupus există numeroși factori antinucleari, unul dintre aceștia având proprietatea de a induce omogenizarea nucleară. Fenomenul observat cu ser L.E. este identic cu cel obținut cu ser normal, la care se adaugă anticorpi anti-ADN, după Seligman și Robineaux (262).

Anticorpii anticitoplasmatici sînt inconstant întîlniți. Folosindu-se produse de ultracentrifugare, se poate constata că anticorpii pot acționa și asupra mitocondriilor, a microsomilor și asupra constituenților solubili ai citoplasmei. Dovada biologică a prezenței lor o constituie

pozitivitatea reacțiilor serologice ale sifilisului și producerea reacțiilor de deviație a complementului, în care antigenii sînt extracte saline de organe.

Acțiunea patogenă a anticorpilor antinucleari este subliniată de fenomenele corelative precedent amintite, ca și de un oarecare paralelism între dispariția acestor fenomene și perioadele de ameliorare a bolii. Faptul că, pînă în momentul de față, studiile care dovedesc că aceste fenomene imunologice precedă manifestările clinice și histologice sînt foarte puține nu poate tranșa, în mod peremptoriu, disputa : tulburările imunologice sînt cauza sau martorul unui proces patogen deosebit de complex.

Totuși, postulatul rolului patogen al anticorpilor antinucleari este susținut cu multă insistență. Potrivit acestui postulat, anticorpii menționați, care au caracterele unor autoanticorpi, posedă o acțiune citotoxică directă. Această acțiune — similară cu cea din anemiile hemolitice, împotriva hematiilor, sau din purpura trombocitopenică, împotriva trombocitelor — lasă să se presupună că un complex antigen-anticorp joacă un rol hotărîtor în apariția L.E.D. Această boală apare ca o vasculopatie cutanată și viscerală cu diferite localizări, avînd ca expresie tendința la apariția degenerescenței fibrinoide a peretelui vascular, cu depunerea de substanțe albuminoide, care, cu ajutorul imuno-fluorescenței, se dovedesc a fi constituite din γ -globuline și complement. Asemenea fenomene sînt mai ales caracteristice în glomerulii renali și au, după Dixon, caractere aproape identice cu cele din boala serului cronică experimentală (96). În ambele cazuri leziunile sînt ireversibile. La bolnavii cu participare renală se constată un nivel seric scăzut al complementului și un titru foarte ridicat de autoanticorpi, ceea ce pledează pentru rolul patogenetic al complexului antigen-anticorp.

Nu s-a putut însă stabili care sînt substanțele tisulare cu rol de antigeni în acest complex. Numai într-un caz în ansele glomerulare au fost găsite substanțe Feulgen-pozitive, ceea ce ar indica, după Brown și colab., modificarea ADN din aceste celule (34). Este probabil că în determinarea complexului antigen-anticorp să participe o multitudine de antigeni. Există, de asemenea, presupunerea ca, în patogenitatea complexului imunologic, un rol, chiar mai important decît natura antigenului, să-l joace participarea complementului (Wiescher, 1965). Totuși, aspectul, localizarea sau evoluția procesului în ansamblu sînt legate de antigen : practica demonstrează că procesele histologice, cu toate asemănările structurale, sînt deosebite din punctul de vedere al reversibilității ; astfel, în timp ce leziunile renale sînt ireversibile, cele cutanate, articulare sau chiar splenice sînt reversibile.

Se poate considera că multitudinea formelor clinice este legată de multitudinea factorilor patogenici antinucleari, care au, probabil, o anumită specificitate sau electivitate pentru nucleii unui anumit țesut sau pentru producerea unui anumit proces de alterare nucleară — uneori reversibilă, alteori nu.

Morfopatologie

Degenerescența fibrinoidă. Acest proces se găsește, în mod obligatoriu, în cele mai diferite țesuturi (tegumente, viscere, articulații etc.). Este evident că procesul histologic nu este caracteristic pentru L.E.D., el găsiindu-se într-un număr imens de boli inflamatoare. Substanța fibrinoidă din L.E.D. are însă unele particularități care-i atestă, în primul rând, originea imunologică: ea este compusă din γ -globuline și complement. Găsirea fibrinei în unele cazuri, fapt care ar aduce în discuție intervenția unor factori de coagulare, este negată de unii (304) sau interpretată ca fiind secundară fenomenelor inflamatoare (187).

În formele grave sau cu evoluție acută se constată *necroza fibrinoidă*, care se prezintă uneori sub formă de focare necrotice înconjurate de celule epitelioide, creînd aspectul de granulom. În centrul necrotic au fost depistați corpusculii hematoxilini. Aceste granuloame se găsesc mai frecvent în plămîni, piele și ganglionii limfatici.

Corpusculii hematoxilini. Prezența lor este considerată ca specifică pentru substratul histologic al L.E.D. Este vorba de formațiuni tisulare cu diametrul de 5—20 μ , care se colorează purpuriu cu hematoxilină; în stadiile timpurii acești corpusculi sînt Feulgen-pozitivi, demonstrînd existența alterărilor ADN; uneori își pierd această proprietate, devenind PAS-pozitivi. Mai de mult, aceste formațiuni erau foarte frecvent observate; astăzi sînt constatate mult mai rar, în special datorită tratamentului cortizonic.

Leziunile vasculare sistemice. L.E.D. are ca substrat morfologic esențial o *vasculopatie sistemică*. Cele mai caracteristice leziuni se găsesc în rinichi, dar în proporții diferite se găsesc și în celelalte viscere sau țesuturi. Vasculopatia lupică seamănă, din unele puncte de vedere, cu periarterita nodoasă, dar se deosebește de aceasta prin tendința de evoluție degenerativ-necrotică, pe cînd în periarterita nodoasă domină procesul inflamator-infiltrativ; în această din urmă boală sînt afectate vasele de calibru mijlociu (de pildă, coronarele sau mezentericele), în timp ce în L.E.D. sînt afectate arterele mici, arteriolele sau chiar capilarele. Leziunea de bază constă în depunerea de fibrinoid subendotelial, la care se adaugă un grad moderat de inflamație. În cazurile grave se observă o necroză fibrinoidă a tuturor structurilor peretelui vascular. Leziunile sistemului venos, mai puțin de-

scrise, constau în depuneri subendoteliale de fibrinoid și proliferarea stratului endotelial.

Leziunile renale. Cele mai caracteristice și mai frecvente leziuni sînt cele renale. Cele mai însemnate leziuni ale rinichiului se găsesc la nivelul glomerulilor; deoarece numai o parte din glomeruli sînt atinși, se vorbește despre o glomerulită „în focare”. Endoteliul și celulele intercapilare prezintă o tendință proliferativă, îngustînd lumenul capilarelor; în glomerulii afectați există și o importantă infiltrație leucocitară. În formele evolutive cu leziuni renale grave se remarcă focare de necroză a anselor glomerulare, cu formare de abundent fibrinoid și cu resturi nucleare. Ansele capilare sînt uneori îngroșate (cu degenerescență fibrinoidă), dînd cunoscutul aspect de „ansă de sîrmă răsucită” (*wire loop lesions*) menționat de autorii americani. Sînt de asemenea caracteristice, în formele acute de evoluție, aderențele anselor glomerulare la capsula Bowman, cu infiltrație periglomerulară de limfocite, plasmocite și eozinofile. Corpusculii hematoxilini se găsesc relativ rar, mai ales de cînd s-a introdus în terapie cortizonul.

Pe baza leziunilor amintite se poate pune cu precizie diagnosticul biopsic de L.E.D.; nu trebuie însă să se uite că leziunile menționate sînt caracteristice, dar nu patognomonice. Numai corpusculii hematoxilini aparțin în exclusivitate L.E.D. Chiar și *wire loop lesion* poate fi întîlnită și în glomerulonefrita acută.

Microscopia electronică arată unele aspecte caracteristice; astfel, membrana bazală apare colorată și cu depuneri de fibrinoid care dau naștere la îngroșări; uneori, se pot constata și fibre colagene în zonele intercapilare.

Din punct de vedere *histochimic* se constată prezența, în glomeruli, de γ -globuline și complement, dar nu a putut fi găsit în aceste leziuni un material care să poată fi considerat ca antigen. Unele constatări histologice — referitoare la faptul că nucleii picnotici ai celulelor glomerulare, ca și resturile nucleare, nu sînt înveliți de γ -globuline — ar pleda pentru părerea că factorii antinucleari nu pătrund în celulele care au aspect viabil (43).

La unii bolnavi, leziunile din L.E.D. seamănă cu cele din glomerulonefrita subacută (scleroze semilunare subcapsulare) care, din punct de vedere evolutiv, progresează rapid către uremia terminală.

Alte leziuni renale pot fi constatate mai ales pe sistemul vascular, prezentîndu-se ca *leziuni arteritice* asemănătoare cu cele din periarterita nodoasă și avînd aceleași faze de evoluție: depuneri subintimale de fibrinoid, îngroșarea întregului perete arterial și constituirea manșoanelor inflamatoare perivascularare.

Leziunile cardiace. În toate țesuturile cardiace se găsesc leziunile caracteristice menționate la rinichi.

Endocardul prezintă aspectul caracteristic de endocardită verucoasă, descris de Libman și Sacks ; leziunile afectează, deopotrivă endocardul valvular și pe cel parietal. Microscopic, se constată o degenerescență fibrinoidă a substanței fundamentale conjunctive. Vegetațiile sînt formate din material fibrinoid compact și pot conține corpusculi hematoxilini. În restul țesutului valvular se găsesc infiltrate inflamatoare.

Miocardul, în afară de degenerescența fibrinoidă din interstițiu, prezintă frecvent zone de necroză fibrinoidă a arterelor coronare mici, în timp ce arterele cu calibrul mai mare sînt de obicei indemne. Atingerile vasculare coronariene constau în depozite fibrinoide subintimale și în proliferări fibrinoblastice perivascularare.

Pericardul prezintă leziuni nespecifice, cu degenerescență fibrinoidă, infiltrat celular inflamator și zone de scleroză.

Leziunile hepatice. În formele obișnuite, ficatul nu prezintă leziuni caracteristice. Doar cercetările imunohistochimice au arătat existența de γ -globuline în celulele Kupffer, ceea ce a fost interpretat, de către Bentner (1962), ca o fagocitoză a complexului antigen-anticorp (24).

Hepatita lupică îmbracă, în linii generale, două aspecte caracteristice : hepatitic și cirotic.

Aspectul hepatitic este asemănător celui din hepatitele cronice evolutive, cu necroze parcelare alternînd cu zone de regenerare și cu o proliferare activă de plasmocite, limfocite, histiocite, mai ales în spațiile portale, uneori și în parenchimul învecinat.

Aspectul cirotic este caracterizat prin noduli de regenerare, despărțiți de țesut fibros dispus în benzi și conținînd neocanicule biliare. În ansamblu, aspectul este de ciroză postnecrotică ; particulară leziunilor lupice este apariția unor focare de necroză și de scleroză secundară, cu păstrarea arhitecturii organului, adică fără dezorganizarea caracteristică cirozei.

Splina și limfoganglionii. În aceste organe se găsesc leziuni importante ca întindere și frecvență.

Splina, de obicei mărită de volum, prezintă modificări arteriolare importante, care se traduc prin aspectul de bulb de ceapă : fibroză periarteriolară concentrică, cu țesutul collagen tumefiat și dispus în benzi. Procesul este urmat de o hialinizare perivasculară. Aceste leziuni sînt corespunzătoare celor renale (*wire loop*), avînd din punct de vedere imunohistochimic aceeași semnificație. În cazurile mai grave, apare și procesul de necroză fibrinoidă arteriolară.

Ganglionii limfatici viscerali sau subcutanați sînt măriți de volum și prezintă aceleași formațiuni caracteristice „în bulb de ceapă”, periarteriolare, ca și în splină. Se constată de asemenea edeme, un infiltrat inflamator polimorf și necroze parcelare, în care se remarcă corpusculi hematoxilini.

Leziunile articulare. Leziunea principală se situează la nivelul sinovialei, care prezintă depozite de substanță fibrinoidă atît la suprafață, cît și în țesutul subsinovial și, bineînțeles, leziuni vasculare de tip degenerativ-inflamator; în cazurile obișnuite, infiltratul celular inflamator este moderat.

Leziunile cutanate. Caracteristică este subțierea epidermului; stratul bazal este infiltrat, edematos, pe alocuri cu soluții de continuitate, ștergîndu-se astfel granița cu corionul subiacent. Zone de degenerescență fibrinoidă se găsesc în straturile superficiale ale dermului. Infiltrația inflamatoare cu mononucleare este foarte accentuată. Fibrele colagene nu sînt modificate. Leziunile vasculare amintite mai sus se găsesc și în piele. Vasele capilare apar dilatate, foarte ramificate și sinuoase. Leziunile sînt deosebite de cele din lupusul eritematos cronic în care se constată hiperkeratoză, alternanțe de atrofie și hiperplazie a epidermului și o ușoară infiltrație cu mononucleare. În jurul vaselor mici și al glandelor pielii, în L.E.D., procesul are un pronunțat caracter infiltrativ-inflamator și edematos. În cazurile considerate ca forme de trecere se găsesc ambele aspecte.

În esență, din punct de vedere morfologic, în L.E.D. se remarcă 4 leziuni caracteristice: 1) endocardita Libman-Sacks; 2) *wire loop*, capilarita, în rinichi; 3) leziunile „în bulb de ceapă” ale arteriolelor splenice; 4) corpusculi hematoxilini în diferite organe și țesuturi.

Simptomatologie

Tabloul clinic al L.E.D. este polimorf, fiind dominat de alterarea stării generale, o erupție cutanată, manifestări artritice și simptome viscerele, provocate mai des de afectarea rinichilor, pleurei, pericardului sau a inimii; toate aceste manifestări sînt însoțite de un sindrom biologic caracteristic.

Simptomele generale. Semnele de debut al bolii constau în scădere în greutate, fatigabilitate, inapetență și tahicardie; febra depinde de forma evolutivă a bolii; este însă mai puțin frecvent semnalată decît s-ar cuveni, trecîndu-se cu vederea stările subfebrile, în care temperatura nu este înregistrată.

Formele de debut al L.E.D. Dacă în perioada de stare simptomatologia este grupată și destul de caracteristică, în perioada de debut, care uneori se prelungește luni sau chiar ani, tabloul clinic este sărac,



mono- sau oligosimptomatic. În cazurile pe care le-am avut sub observație, simptomul de debut a fost :

Artralgia	45 de cazuri
Erupția cutanată	20 de cazuri
Febra	8 cazuri
Oboseala	6 cazuri
Pleurezia	3 cazuri
Purpura	2 cazuri
Nefrita	1 caz
Total	85 de cazuri

Leziunile cutanate și mucoase. Frecvența acestor leziuni este diferit considerată în statistici; dacă în statisticile interniștilor leziunile cutanate se găsesc la o treime din cazuri, în cele ale dermatologilor apar în trei pătrimi din cazuri. O particularitate pe care o semnalăm este faptul că erupțiile cutanate apar chiar de la începutul bolii, în cazurile în care astfel de leziuni există.

Placardele eritemato-scuamoase ale feței sînt cele mai caracteristice. Colorația acestora variază, în funcție de tenul bolnavului, de la roz, la roșu-închis și violaceu, prezentînd în centrul zonei eritematoase un aspect scuamos. Conturul acestor zone este neregulat, uneori delimitat net de restul tegumentelor, alteori confluînd cu macule eritematoase. Culoarea placardelor se intensifică și se închide în perioadele evolutive și pălește sau chiar dispare, în timpul perioadelor cronice sau de remisiune.

Erupția eritematoasă poate apărea în toate regiunile corpului; aspectul cel mai caracteristic se întîlnește la nivelul feței unde erupția sugerează aripile unui fluture, ea debutînd în regiunea nasului, întinzîndu-se, simetric, spre pomeți. În afară de această distribuție topografică, și nu mai puțin frecvent, placardele eritemato-scuamoase sau maculele eritematoase se pot întîlni pe frunte și tîmple, pe gît și în zona decolteului; de asemenea, pe fața dorsală a mîinilor, pe degete și în jurul unghiilor sau la membrele inferioare, pe fața anterioară a acestora. Afectarea pielii capului se poate însoți de căderea părului, care duce la alopecie.

Polimorfismul leziunilor cutanate nu este limitat nici din punct de vedere tipologic, nici ca aspect clinic. Uneori, erupțiile sînt generalizate, iar elementele eruptive constau în placarde urticariene, edeme pasagere cu diferite localizări, ulcerații, erupții purpurice sau buloase, constituind ceea ce am denumit *forma pemfigoidă a L.E.D.* Cele mai multe dintre aceste elemente eruptive se vindecă fără a lăsa cicatrice; uneori, pe locul vechilor erupții, apar pigmentări sau depigmentări.



Fig. 24. — Lupus eritematos diseminat, formă pemfigoidă.



Fig. 25. — Bule cutanate în forma pemfigoidă a L.E.D.

Leziunile mucoase apar frecvent pe buze și pe mucoasa bucală ; de cele mai multe ori, aici este vorba de pete roșii, cu o mică eroziune sau chiar ulceratie în centru ; aceste leziuni sînt mai rare decît cele cutanate și însoțesc mai ales formele acute ale bolii.

Simptomele articulare. Suferința articulară este simptomul cel mai frecvent, fiind constatată în toate cazurile. În mod curent, se întîlnesc artralgiile și poliartrite acute, subacute și cronice

Artralgia simplă, fără alte semne obiective, se caracterizează prin intensitatea fenomenelor dureroase, adeseori întovărășite de mialgii. Ea apare la degete, pumni, glezne, coate, genunchi. Uneori, durerile sînt periarticulare.

Poliartrita acută este foarte asemănătoare cu cea din reumatismul Bouillaud-Sokolski, prin caracterul ei fluxionar-migrator, avînd însă ca trăsături diferențiale : absența anginei premonitorii și o mobilitate mai redusă ; pe de altă parte, pericardita și atingerea valvulară din L.E.D. creează dificultăți în diagnostic. Acest aspect se întîlnește însă relativ rar.

Poliartrita subacută, care reprezintă forma cea mai frecventă de atingere articulară, sugerează ca aspect reumatismul subacut, curabil, al adultului; se deosebește însă de această boală prin următoarele caractere: lipsa antecedentelor infecțioase, cruțarea articulațiilor mediotarsiene, leziuni radiologice disproporționate față de intensitatea manifestărilor clinice, datorită atingerilor sinoviale considerabile. Cu toate aceste semne distinctive, diagnosticul clinic este practic imposibil fără cercetarea sindromului biologic.

Poliartrita cronică se întâlnește destul de frecvent, deși ceva mai rar decât cea subacută. Tabloul clinic este asemănător cu al poliartritei reumatoide de formă obișnuită, nuanțele diferențiale față de această boală fiind greu perceptibile; este vorba de discreția semnelor radiologice (lipsa distrucției sau chiar a pensării interliniei articulare, absența microgeodelor). La aceasta se adaugă și faptul că, în aproximativ 10% din cazurile de poliartrită reumatoidă, se constată fenomenul de nucleofagocitoză, asemănător celui care determină formarea celulelor L.E. După Coste și Delbarre, această fagocitoză diferă de cea din L.E.D. prin faptul că testul Haserick, care constituie o contraprobă, este totdeauna negativ în poliartrita reumatoidă. Cu toate aceste deosebiri, diagnosticul este anevoios, de cele mai multe ori soluția practică fiind oferită de către celelalte semne clinice asociate (leziuni cutanate și viscerale). Din aceste date clinice și biologice se poate reține cât de nesigur delimitată este frontiera dintre cele două boli. Delbarre și colab. (1966) încearcă să contureze o entitate nosologică denumită poliartrita cronică lupică (80).

Simptomele musculare. Ca frecvență, simptomele musculare urmează imediat după cele articulare.

Mialgia este manifestarea cea mai des întâlnită. De foarte multe ori, contrastul, semnalat, dintre intensitatea durerilor articulare și discreția semnelor obiective radiologice sau dintre intensitatea fenomenelor periarticulare comparativ cu cele articulare propriu-zise se datorește atingerilor musculare, traduse prin mialgii. În forma comună de L.E.D. se constată o miozită interstițială, cu o discretă lezare a fibrelor musculare. Se descriu însă și unele forme particulare de atingere musculară, dintre care se pot cita: atrofia mușchilor mici ai mâinii (Keil), miozita „în teacă” (Siguiet), miastenia lupică (Gougerot), lupusul dermatomiozitic (Degos) etc.

Dintre *simptomele viscerale*, atingerile renale, cardiace și pleuropulmonare se situează pe primul plan din punct de vedere clinic.

Nefropatia lupică se caracterizează prin *albuminurie*, în general precoce, *hematurie*, rar macroscopică, *leucociturie* inconstantă, *edeme* și *hipertensiune arterială*. Intensitatea acestor manifestări, ca și combinarea manifestărilor renale permit conturarea unor forme dis-

tincte de nefropatie lopică. Astfel se pot distinge : 1) *glomerulita lopică simplă*, tradusă prin proteinurie, avînd o evoluție benignă ; 2) *glomerulita lopică membranoasă*, generatoare de sindroame nefrotice, cu un prognostic destul de favorabil ; 3) *glomerulonefrita lopică subacută*, activă sau malignă, care evoluează către insuficiența renală gravă.

Simptomele cardiace și vasculare. Aproape o treime din bolnavi prezintă simptome cardiovasculare.

Pericardita este cea mai frecventă dintre atingerile *lupice ale inimii*. Uneori, apare ca primă manifestare a bolii, tradusă prin senzația de opresiune precordială, frecătura pericardică, asurzire a zgomotelor inimii și tahicardie ; examenele radiologic și electrocardiografic confirmă atingerea pericardică. Revărsatul pericardic este rareori atît de abundent încît să necesite puncții evacuatoare ; compresiunea intensă (tamponarea) apare excepțional. Uneori, pericardita se asociază cu o pleurezie.

Ca frecvență, din punct de vedere etiologic, pericardita lopică ocupă al 4-lea loc, după tuberculoză, pericardita idiopatică și reumatismul acut (Froment, 1962).

Endocardita lopică, descrisă de Libman și Sacks, este foarte dificil de diagnosticat ; rareori se percepe un suflu sistolic apexian cu propagare axilară sau un suflu diastolic ; ceva mai frecvent se poate constata un discret suflu apexian, însă fără contextul clinic al bolii semnul nu are valoare. Electrocardiograma este normală de cele mai multe ori, uneori însă unda *T* este aplatizată sau inversată.

Insuficiența cardiacă poate să apară la sfîrșitul evoluției bolii, alteori însă poate ocaziona un debut dramatic, realizînd un tablou clinic asemănător „asistoliei febrile”. Spre deosebire de insuficiențele cardiace, obișnuite în lupus, în ciuda tabloului clinic caracteristic, complet, cardiomegalia este discretă în electrocardiograma fără modificări.

Alte manifestări cardio-vasculare sînt mult mai rar întîlnite. Dintre acestea se pot cita : stenozele mitrale, hipertensiunea pulmonară, hipertensiunea arterială periferică, boala Raynaud, arterita marilor trunchiuri vasculare ș.a.

Simptomele pleuro-pulmonare. Ca frecvență, aceste manifestări se întîlnesc în mai bine de 40% din cazuri.

Pleurezia lopică se traduce prin semnele clinice ale pleureziei obișnuite, dar evoluția este discretă. Cel mai des este vorba de un revărsat pleural unilateral sau bilateral, cu caracter de exsudat ; rareori se întîlnește o pleurezie uscată, manifestată prin frecături pleurale. De foarte multe ori, reacția pleurală recidivează sau se asociază cu pericardita sau cu un revărsat peritoneal.

Pneumonia lupică nu are trăsături caracteristice ; se apropie de pneumoniile interstițiale fără semne stetacustice ; dispneea sau tendința la cianoză atrag atenția asupra procesului pulmonar. Radiologic, se constată fie o imagine hilifugă, lobară ori segmentară, fie infiltrate de diferite intensități, fie aspecte de fibroză interstițială. Nu este exclusă nici posibilitatea evoluției unei suprainfecții pulmonare, ceea ce creează dificultăți notabile în diagnostic.

Splina și limfoganglionii. În mod obișnuit este vorba de o mărire a splinei și a ganglionilor. Caracteristică este scăderea participării acestor organe, pe măsură ce bolnavii sînt mai înaintați în vîrstă : excepțional întîlnită sub 10 ani, atinge un maximum de incidență în a doua decadă a vieții, fiind foarte rară după vîrsta de 50 de ani.

Splenomegalia apare la 10% din bolnavi, neavînd trăsături particulare.

Adenopatia este generalizată ; ganglionii sînt mici, fermi la palpare, fără reacție periganglionară. Nu există nici o relație între frecvența adenopatiei și cea a erupției cutanate. Acest simptom este important pentru diagnostic prin frecvența sa (aproape 50%).

Simptomele digestive. Tulburările digestive sînt frecvente, fără să aibă însă un caracter specific sau dominant. Aproximativ 50% din bolnavi acuză asemenea tulburări.

Greața și vărsăturile sînt tulburările digestive cel mai frecvent întîlnite.

Durerile abdominale se constată mult mai rar (19%), fiind legate de leziuni peritoneale.

Leziunile mucoase sînt variate, avînd o simptomatologie corespunzătoare : gingivale (ulcerații), faringiene și esofagiene (disfagie), gastrice (dureri, vărsături), intestinale (diaree, uneori sanguinolentă) etc.

Hepatita lupică este descrisă ca o formă clinică specială.

Simptomele neuro-psihice. Pot fi consemnate două tablouri clinice importante: epilepsia și psihozele.

Epilepsia lupică se întîlneste în aproximativ 10% din cazuri. Ea se traduce fie prin crize convulsive generalizate, fie prin crize bravais-jacksoniene. Convulsiile epileptice pot preceda celelalte simptome sau să nu se traducă decît prin tulburări electroencefalografice. Părerea după care epilepsia lupică ar fi datorită corticoterapiei nu este acceptată de majoritatea autorilor, deoarece crizele epileptice pot preceda terapia cortizonică sau pot fi atenuate de această medicație.

Tulburările psihice se întîlnesc mai ales în formele evolutive sau în stadiile terminale ale bolii ; ele sînt polimorfe : anxietate, fobii, obsesii, stări maniaco-depresive, confuzionale etc. Terapia cortizonică nu este răspunzătoare de aceste stări și nici contraindicată. Din contra,

ea se dovedește utilă atunci când este asociată unui tratament neuroplegic adecvat.

Alte manifestări neurologice depind mai ales de sediul leziunilor vasculare; diversitatea lor este considerabilă: hemiplegii, monoplegii, paraplegii, afazii, hemoragii meningiene, nistagmus, mișcări coreiforme, algii polinevritice, alterări ale retinei (edem, hemoragii) etc.

Semnele de laborator. Diagnosticul de L.E.D. nu poate fi susținut în lipsa acestor semne extrem de valoroase.

Celulele L.E., prezente în măduvă și sângele periferic, reprezintă un element de bază în diagnosticul bolii, fiind descrise de Hargraves, în 1948, ca polimorfonucleare care conțin o formațiune rotunjită, omogenă, provenită din omogenizarea și fagocitoza altor polimorfonucleare. Haserick și Bortz (1949) au arătat că celulele L.E. se datoresc unui factor plasmatic având ca suport γ -globulinele.

Viteza de sedimentare a hematiilor este un semn primordial al L.E.D., accelerarea ei fiind constantă în toate cazurile, chiar atunci când lipsesc alte simptome, iar temperatura este normală.

Leucopenia sub 4 000 de elemente/mm³ se găsește cam în 40% din cazuri, pe când cea sub 6 000, în 80% din cazuri; așadar ea este frecventă, dar nu constantă. Bineînțeles că în stările infecțioase leucopenia dispăre.

Anemia este moderată (în jur de 3 500 000 hematii/mm³), normocromă, de foarte multe ori fiind paralelă cu gravitatea bolii (J. Debray). Sînt semnalate anemii cu celule falciforme (Wilson) sau sindroame neuro-anemice (Wilson). O formă particulară o constituie *anemia hemolitică dobîndită*, deosebită din punctele de vedere diagnostic, patogen și terapeutic; ea poate pune în evidență un L.E.D. ignorat, poate duce la constatarea anticorpilor antieritrocitari și să beneficieze, în mod remarcabil de terapia cortizonică.

Trombocitopenia este mai rară decît anemia sau leucopenia; ea poate fi asimptomatică sau să provoace *purpura*.

Erupția purpurică poate să preceadă, uneori cu luni sau ani, celelalte simptome ale bolii. Datorită anticorpilor antiplachetari, beneficiază de tratamentul cortizonic, splenectomia avînd indicații restrînse, și anume în cazurile cînd corticoterapia eșuează.

Proteinele plasmatice sînt, în mod constant, modificate. În episoadele acute se constată o creștere a γ -globulinelor și a α_2 -globulinelor; o dată cu remisiunea episodului acut, α_2 -globulinele se normalizează. Hipergammaglobulinemia este însă aproape constantă. Foarte rar se constată o hipogammaglobulinemie. β_1 -globulinele pot fi scăzute, ca expresie a unei scăderi a complementului.

Destul de frecvent sînt pozitive testele pentru proteina C-reactivă, timol ș.a.; semnificația acestora este însă redusă.

Complementul seric este scăzut, mai ales în stadiile acute și în nefropatia lupică.

Alte teste serologice modificate sînt : *falsele reacții B.-W. pozitive*, care precedă, uneori cu mulți ani, tabloul clinic de L.E.D., cărora li se atribuie o proveniență ereditară sau familială, legată de o leziune nucleară perturbînd sinteza γ -globulinelor ; prezența factorilor anticoagulanti circulanți (factorul anti-A, antitromboplastina). Pozitivitatea în o treime din cazuri a testelor Waaler-Rose și latex subliniază complexitatea tulburărilor imunologice din această boală.

Tulburările metabolice urinare au fost puse în evidență de Nishimura, care descoperă metaboliți urinari ai fenilalaninei și ai tirozinei, sub formă de acid 2-5-dehidroxifenil-piruvic. Punerea în evidență a acestui compus cu ajutorul cromatografiei bidimensionale a dus la elaborarea unei teorii patogenetice foarte interesante și la un regim dietetic, care, din nefericire, este foarte greu de respectat.

Forme clinice

Principală formă clinică este hepatita, care, în ultimul timp, este diferențiată în lupoidă și lupică, adică formele infraclinice ale L.E.D. și cele intricate cu alte colagenoze, în care L.E.D. apare însă dominant.

Hepatita lupoidă. Este vorba de o entitate nouă, pusă în evidență de Joske și King (149). În principal, frontierele greu delimitabile ale acestei forme sînt jalonate de hepatomegalia cu alterarea probelor funcționale hepatice, în care biopsia hepatică arată un infiltrat celular difuz. În fond, aici nu este vorba de o asociere între hepatită și L.E.D., ci de o hepatită cronică cu celule L.E. În această hepatită au apărut anticorpi anti-ficat, ceea ce permanentizează și grăbește procesul patologic.

Hepatita lupică. Această formă are contururi mai precise și pune în discuție problema unor hepatite și ciroze care, uneori, în mod eronat, sînt considerate virale sau etilice, în fond constituind expresia localizării L.E.D. la ficat. În general, pot fi descrise două tipuri de hepatită lupică : tipul icteric și cel cirotic.

Forma hepatitică sau icterică este caracterizată prin hepatomegalia constantă și splenomegalie foarte frecventă ; colemia depășește 100 mg%, iar retenția de BSP este moderată. Icterul este insidios, prelungit și cu tendințe la recăderi.

Forma cirotică este dominată de hepato-splenomegalie, hipertensiune portală, cu ascită și tendință la hemoragii digestive. Icterul este destul de frecvent.

Ambele forme prezintă toate testele serologice și de laborator caracteristice L.E.D. Ele sînt etape sau stadii ale hepatitei lupice, care poate fi dominantă ca aspect clinic, dar, de cele mai multe ori, asociată cu alte simptome ale bolii.

Formele infraclinice. Denumirea aparține lui Siguier și desemnează forme clinice inaparente, avînd uneori un singur test sau simptom, greu de interpretat : o V.S.H. crescută, izolată, sau o R.B.-W. pozitivă, fără nici un antecedent sau simptomatologic. Uneori, după ani de zile, în aceste cazuri apar semnele caracteristice ale L.E.D.

Colagenozele intricate. Această categorie este foarte dificil de interpretat ; în ea sînt incluse poliartrite reumatoide cu evoluție malignă și cu celule L.E., tablouri clinice care sugerează sclerodermia, dermatomiozita sau periarterita nodoasă, dar care prezintă leziunile viscerale și testele biologice ale L.E.D.

Diagnosticul pozitiv și diferențial

Diagnosticul pozitiv. Cîteva precizări generale pot ajuta recunoașterea bolii. În mai bine de două treimi din cazuri boala începe insidios și în mai puțin de o treime debutul este acut. Mai mult de jumătate din cazuri debutează cu manifestări articulare, 10% cu o stare febrilă și 25% cu erupție cutanată. Așadar, de cele mai multe ori boala începe lent și este oligo- sau monosimptomatică. Bineînțeles că în cazurile în care există un singur simptom (artralgie, V.S.H. crescută, erupție, pericardită etc.), diagnosticul nu poate fi pus decît pe baza testelor biologice.

Anumite constelații simptomatice pledează pentru L.E.D. : poliartrită și pleurită ; poliartrită și nefrită ; poliartrită prelungită și o cardiopatie ; poliartrită și afectarea sistemului nervos sau aceasta din urmă și nefrită ; cardiopatie și nefrită etc.

Diagnosticul este facilitat în formele dermatologice de L.E.D. Uneori, însă, examenul dermatologic trebuie făcut cu multă atenție, deoarece leziunile nu se limitează numai la pomeți. Este deci recomandat să fie examinate zona decolteului, fața posterioară a coatelor, regiunea retroauriculară și pielea capului. Totuși, certitudinea diagnosticului este dată de probele de laborator.

Dacă o poliartrită cu celule L.E. nu permite diagnosticul de L.E.D., în asemenea cazuri diagnosticul se conturează dacă și R.B.-W. este pozitivă sau dacă sînt puși în evidență factorii antinucleari.

Următoarele teste pentru punerea în evidență a acestor factori au o foarte mare importanță : celulele L.E. (prezente și în P.R.), testul de consum al antiglobulinelor cu nuclei celulari (prezent și în P.R., sclerodermie, dermatomiozită, sindromul Sjögren etc.), testul anticor-

pilor fluorescenți (prezent și în P.R., sclerodermie etc.). Deși nici unul dintre aceste teste nu este specific, trebuie făcută totuși o diferențiere : în timp ce în L.E.D. aceste teste sînt aproape constant prezente, în celelalte boli menționate apar doar în proporție de 10—25%. Toate aceste constatări permit ca atunci cînd, pe lîngă punerea în evidență a celulelor L.E., unul sau două teste pentru factori antinucleari sînt pozitive, să se poată pune, în mod practic cu certitudine, diagnosticul de L.E.D.

Diagnosticul diferențial. De cele mai multe ori se pune problema diferențierii de Lupusul eritematos discoid cronic, de P.R., dermatomiozită, hepatita cronică, purpura trombotică trombocitopenică etc. Și în aceste cazuri trebuie folosit raționamentul precedent, în legătură cu testele biologice : dacă 2—3 din aceste teste sînt pozitive, ne aflăm în fața unui L.E.D. Așadar, raționamentul clinic este doar prezumptiv, hotărîtoare fiind testele biologice.

Evoluție și prognostic

Evoluția. Debutul bolii este cel mai adesea lent și progresiv, mai rar acut.

În perioada de stare este foarte greu de prevăzut evoluția bolii. Uneori, formele acute cunosc remisiuni îndelungate și formele cronice se pot acutiza.

În general, durata bolii variază de la cîteva luni la 20 de ani, cu o medie de 7 ani (De Sèze și Ryckewaert).

Moartea survine ca urmare a leziunilor viscerale și în special a insuficienței renale ; un alt termen fatal al evoluției îl stabilesc infecțiile secundare, destul de frecvente la acești bolnavi (tuberculoză, infecții urinare, pneumonie, endocardită infecțioasă etc.).

Noțiunea de vindecare este greu de susținut, deoarece, oricînd, o remisiune poate fi întreruptă de un stadiu evolutiv.

Prognosticul. Spre deosebire de lucrările mai vechi, cele actuale consemnează o îmbunătățire a prognosticului, mai ales datorită diagnosticului mai precoce al bolii și teraputicii cu cortizon și antimalarice de sinteză. Mai bine de 50% din bolnavi supraviețuiesc după 6 ani de evoluție a bolii. Un studiu făcut pe 520 de cazuri, cu ajutorul unei mașini electronice de calculat, arată că, într-o perioadă de 13 ani, prognosticul este mult mai bun în cazurile tratate, comparativ cu al celor netratate ; astfel se constată o supraviețuire de 102,9 luni și mediana de 71 luni, față de 38,5 și respectiv 24 de luni, în seria netratată (Dubois și Tuffanelli). Diferența este deosebit de elocventă.

Complexitatea tabloului clinic este legată de un prognostic sever, localizările viscerale fiind mai ales cele care agravează evoluția bolii.

Dintre semnele de atingere viscerală, de rău augur sînt, în primul rînd, atingerile renale, insuficiența cardiacă și stările convulsive, în timp ce simptomele pleuro-pericardice sau articulare nu anunță un prognostic grav; în aceste din urmă determinări, corticoterapia poate menține o stare îndelungată de aparentă vindecare. Prin frecvența și gravitatea lor, determinările renale reprezintă un element hotărîtor pentru prognostic. Durata medie de supraviețuire a unei nefropatii lupice este de 8 luni — 2 ani, după Siguier și Godeau (268).

Tratament

Tratamentul igienico-dietetic. Orice tratament medicamentos poate avea o eficacitate scăzută, dacă nu se iau în considerație unele recomandări igienice.

Repausul absolut, la pat, este obligatoriu în perioadele acute. În timpul stabilizării evoluției și al consolidării tratamentului, adaptarea la o activitate ușoară se face treptat, în cîteva luni. În timpul remisiunilor bolnavul trebuie să evite eforturile și oboseala, *stress*-urile emoționale și să-și asigure somnul de 8 ore pe noapte, cu o perioadă de repaus după masa de prînz.

Pericolul expunerilor la lumina solară este real; în consecință, plaja, expunerile la raze ultraviolete sau mersul în soare sînt interzise. Tratamentul cu antipaludice de sinteză crește rezistența la expunerea solară; totuși, nu trebuie să se abuzeze de această rezistență. După o lună de tratament cu aceste medicamente, bolnavul poate ieși la soare, recomandîndu-se pomezi antisolare (cu antipirină, săruri de bismut etc.).

Tratamentul dietetic. Ținîndu-se seama de constatarea unei tulburări metabolice a tirozinei și a fenilalaninei în L.E.D., s-a propus un regim alimentar care să nu conțină acești acizi aminați. Un asemenea regim interzice sau reduce carnea, peștele, produsele lactate și ouăle. Aportul protidic ar fi asigurat de gelatină, la care se adaugă acizi aminați ca DL-triptofan, valină, metionină și vitamine. Un asemenea regim nu poate fi asigurat decît în centre spitalicești speciale și ar fi rezervat episoadelor acute ale bolii. Scepticismul cu care este întîmpinat regimul amintit ține, în primul rînd, de dificultățile instituirii lui.

Medicamente interzise. Pe primul plan se situează unele *medicamente capabile să producă boala sau să agraveze evoluția*; aceste medicamente sînt tetraciclina, hidralazinele, hidantoinele și griseofulvina.

Medicamentele care pot agrava evoluția sînt: penicilina, sulfamidele, piramidonul, sărurile de aur, bismutul, fenolftaleina (laxativ),

serurile și vaccinurile. Se recomandă, de asemenea, evitarea transfuziilor și a tuturor medicamentelor care pot da stări alergice.

Medicamentele fotosensibilizante sînt, în primul rînd, neurolepticele și mai ales fenotiazinele ; această mențiune este cu atît mai necesară, cu cît, în mod paradoxal, un medicament din această grupă, cum este Romerganul, are o importantă acțiune antialergică.

Tratamentul medicamentos. Medicația constituie tratamentul de bază care poate opri evoluția bolii. Va fi administrată diferențiat în episoadele acute, cînd se face un tratament de asalt, în formele subacute sau atenuate terapeutic, cînd se administrează un tratament de consolidare, și în perioadele de remisiune.

Tratamentul episoadelor acute este diferit în stările grave cu evoluție rapidă, cînd trebuie instituită *corticoterapia*. În perioada de asalt terapeutic se administrează Prednison 40—60 mg/zi, doze care se mențin pînă la amendarea principalelor simptome evolutive ; dacă dozele menționate nu sînt suficiente, ele vor fi crescute pînă la obținerea efectului terapeutic. Dozele se scad apoi treptat cu 5 mg săptămînal, perioadă în care se pot introduce antimalarice de sinteză.

Dacă tabloul clinic al bolii nu are un caracter alarmant, se pot administra, de la început, *antimalaricele de sinteză*. Dintre cele mai folosite medicamente menționăm Clorochinul și Nivachinul sau Plaquenilul ; ultimul este foarte eficace, dar produce, uneori, o stare de nervozitate și insomnie. Acest din urmă medicament, în afară de neajunsul amintit, are însă și marea calitate că este bine tolerat digestiv, ceea ce este foarte important în posologia ridicată care este necesară. Tratamentul de atac presupune administrarea a 4—6 comprimate de 10 cg/zi ; uneori, se dau chiar 8 comprimate. Preparatul românesc Clorochin conține 0,400 g/fiecare comprimat. Doza maximă va fi, deci, de 2 comprimate/zi. Cantitatea inițială de medicament se administrează timp de 12—14 zile, după care se trece la tratamentul de consolidare, cînd dozele pot fi reduse la 0,20 g/zi și menținute astfel timp de aproximativ 6 săptămîni.

Pentru a mări toleranța față de antimalarice, se recomandă un regim de protecție gastro-duodenală, administrarea de vitamine B₆ complex vitaminic B, precum și cure alternante cu diferite antimalarice.

În unele cazuri se asociază corticoterapia cu medicația antimalarică, vizîndu-se efectul imediat al primului medicament și cel de durată al celuilalt.

Una dintre problemele practice importante este trecerea de la tratamentul de asalt la cel de consolidare. Cînd este indicată această trecere ? Este inutil să se recomande scheme rigide de tratament. Cel mai corespunzător criteriu este cel al evoluției clinice. Se poate trece la tratamentul de consolidare cînd febra a scăzut, artralgiile au dimi-

nuat în mod considerabil, erupția cutanată a pălit și când revărsatele pleurale și pericardice s-au resorbit.

Terapia cu imunodepresoare. Această terapie este destinată cazurilor rezistente la cortizon și, bineînțeles, și la antipaludice de sinteză.

Medicația alkilantă, care lezează nucleoproteinele, cuprinde, în primul rând, compușii azot-iperitei.

Dintre aceștia, se folosesc mai frecvent Mecloretamina sau Cloretazina sau Cariolizina, administrate i.v. 0,1 mg/kilocorp/zi, doza totală fiind de 1 mg/kilocorp; de asemenea Cloramínofenul (C.B.1348), pe cale bucală, în doze de 6—12 mg/zi.

Medicația cu antimetaboliți care inhibă sinteza acizilor nucleici dispune de medicamente ca Mercaptopurina (Purinetolul), Tioguanidina, care se administrează pe cale bucală, în doze de 2—5 mg/kilocorp/zi.

Rezultatele terapiei cu imunodepresoare sînt foarte lente; ele devin evidente la 10—20 de zile de la începutul administrării, în cazul Mecloretaminei, și după 1—2 luni în cazul Cloramínofenului. Uneori, efectele terapeutice sînt remarcabile. Accidentele neurologice (afazii), venoase (tromboze) și digestive (greturi, vărsături) necesită o urmărire clinică atentă și un examen hematologic săptămînal.

Tratamentul formelor subacute și cronice se bazează în special pe antimalarice de sinteză, începîndu-se cu 0,600 g/zi și ajungîndu-se, treptat, la 0,20 g/zi, cu o durată în funcție de evoluția clinică a bolii. Uneori, se folosesc și doze mici de cortizon (10 mg Prednison), în scopul potențării acțiunii acestor medicamente și pentru a le mări toleranța.

Incidentele terapiei cu antipaludice de sinteză pot fi: *minore* (greață, vărsături, amețeli, reacții cutanate, tulburări nevrotice și de acomodare), care se ameliorează prin administrare de vitamină B₆, B complex și prin schimbarea antimalaricului; *tulburări importante* (leziuni corneene), care dispar o dată cu suspendarea temporară a medicamentului; *complicații grave*, ca de pildă *retinopatia*, care apare în general după 1—4 ani de tratament, traducîndu-se clinic prin jenă la citit, fosfene, tulburări de percepție a culorilor etc; aceste complicații, de foarte multe ori iremediabile, impun întreruperea definitivă a tratamentului. Tratamentul lor cu clorură de amoniu, piridoxină și cortizon, recomandat în unele lucrări, este lipsit de eficacitate.

Tratamentul perioadelor de remisiune reprezintă o problemă foarte importantă. De foarte multe ori nu se înțelege că, atunci cînd semnele clinice și testele biologice s-au amendat, terapia medicamentoasă (cortizon, antimalarice etc.) este inutilă.

În această perioadă, măsura cea mai importantă este *respectarea indicațiilor tratamentului igienic*, deci: repaus, evitarea eforturilor, a

expunerilor la soare și a stress-urilor diferite, inclusiv cele emoționale.

Anumite *precauții*, legate de urmărirea evoluției, sînt totuși necesare. Se va cerceta hemograma, V.S.H., electroforeza proteinelor și celulele L.E., la fiecare 6 luni, dacă se găsesc celule L.E. numeroase.

Există unele *semne de alarmă* care trebuie de asemenea luate în considerație: stare subfebrilă, astenie sau alte semne de suferință viscerală; în asemenea situații, un examen clinic și biologic este obligatoriu.

Tratamentul individualizat după localizarea dominantă a bolii este o altă cerință care trebuie respectată.

Nefropatia lupică este deseori insensibilă la corticoterapie; nu lipsesc nici observațiile care conchid asupra caracterului dăunător al acestui tratament; medicația alkilantă însă poate da bune rezultate.

Epilepsia lupică beneficiază de cortizon, și nu de barbiturice. Medicația hidantoinică este interzisă. Dacă stările convulsive apar după instituirea corticoterapiei, este foarte posibilă o reacție de tip Herxheimer.

Complicațiile hematologice răspund destul de bine la terapia cortizonică; transfuziile sanguine trebuie sistate; atunci cînd sînt obligatorii, vor fi făcute simultan cu perfuzia intravenoasă cortizonică.

Profilaxia recidivelor impune tratamentul cu antimalarice în perioadele de vară sau în cazul unor traumatisme, infecții chirurgicale, precum și interzicerea vaccinărilor.

Periarterita nodoasă

(*Boala Kussmaul*)

Periarterita nodoasă (P.A.N.) este o boală care se cunoaște de 100 de ani. Se poate presupune că această afecțiune a existat de multă vreme, însă n-a fost cunoscută și individualizată, din cauza polimorfismului ei, prezentînd o varietate extrem de bogată de fenomene clinice, care pot fi atribuite unui organ sau altuia, unui țesut sau altuia. Numeroasele aspecte ale bolii sînt datorite leziunilor de la nivelul micilor artere și arteriole, localizîndu-se în toate regiunile organismului. Etiopatogenia acestei boli este necunoscută, iar prognosticul este rezervat, durata bolii fiind extrem de variabilă.

Autorii anglo-saxoni preferă denumirea de *poliarterită*, care include și unele variante sau forme clinice particulare: granulomatoza Wegener, arterita temporală, arterita arcului aortic etc.

Dacă individualizarea acestei boli s-a făcut relativ tîrziu și cazurile descrise erau pînă la o anumită perioadă relativ rare, se poate spune că în ultimii 20 de ani boala cunoaște o frecvență incomparabil

mai mare decât înainte. După cum se va vedea mai departe, este greu să nu se stabilească o legătură între „era antibioticelor” și incidența periarteritei nodoase.

Etiologie și patogenie

Boala nu cunoaște o limitare din punctul de vedere al sexului, rasei sau chiar vârstei. Totuși, după unele statistici, ar exista o anumită incidență mai crescută în a patra decadă a vieții, perioadă în care ar apărea jumătate din numărul cazurilor. Se crede că ar exista, de asemenea, o predilecție pentru sexul masculin, bărbații fiind de 3—4 ori mai frecvent atinși decât femeile (107). Observațiile noastre confirmă această predilecție, deși numărul relativ redus de observații proprii (douăzeci) impune o anumită prudență.

În ceea ce privește cauza bolii, s-a urmărit să se afle legătura care există între periarterita nodoasă și infecții. Cu toate că unele fenomene clinice (febră, leucocitoză, raporturi de succesiune) ar pleda pentru o etiologie infecțioasă, totuși această problemă n-a putut fi elucidată. Nici un germen n-a fost găsit constant în sângele sau biopsiile bolnavilor de periarterita nodoasă, după cum nici inoculările de sânge sau de triturate din nodulii inflamatori n-au putut aduce dovezi concludente.

Cu toate acestea, este greu să nu se observe că există o legătură între anumite infecții și periarterita nodoasă. Diferite afecțiuni ale aparatului respirator, unele manifestări reumatice, tuberculoza, sifilisul, unele supurații se pot găsi în antecedentele acestor bolnavi.

După unele cercetări, în leziunile de P.A.N. au putut fi găsiți stafilococi, streptococi, pneumococi sau bacili tuberculoși; asemenea microbi s-ar putea găsi și în sânge și în organe.

Dacă nu se poate dovedi că periarterita nodoasă este rezultatul unei afecțiuni directe a vreunui dintre germenii care determină una sau alta dintre bolile enumerate și nici ipoteza toxemiei microbiene nu poate fi în aceste cazuri apărută cu succes, există argumente care pledează pentru rolul determinant al unei stări de hipersensibilitate, de reactivitate exagerată a organismului față de anumiți factori. P.A.N. poate fi considerată rezultatul unui conflict antigen-anticorp, în care antigenul este determinat de acțiunea germenilor menționați asupra țesuturilor organismului; ar fi deci vorba de un *autoantigen*. După alte interpretări ar fi vorba de o reacție Herxheimer față de infecții.

Acum mai bine de 30 de ani, Gruber a subliniat asemănarea leziunilor de angită necrozantă, care se întâlnesc în unele infecții streptococice, stafilococice sau în tifosul exantematic, cu leziunile din periarterita nodoasă.

terita nodoasă. Feyrter, pe baza constatării unor reacții perivasculare în diferite organe interne, în herpesul zoster, susține că P.A.N. ar fi o boală virală determinată hematogen. Foarte mult discutată este problema genezei modificărilor vasculare ca o consecință a unui proces alergic. Se face analogia cu ceea ce s-a constatat experimental: la animale sensibilizate prin injecții repetate de antigeni, se produc leziuni vasculare asemănătoare cu cele din P.A.N. Aceste leziuni ar fi urmarea unei reacții antigen-anticorp, iar boala în ansamblul ei ar fi o urticarie cronică a peretelui vascular (Shedrow).

A fost astfel emisă ipoteza că nodulul periarterial ar constitui un fenomen reacțional hiperergic față de diferite toxiinfecții nespecifice.

Mai târziu, numeroase cercetări au confirmat existența unei asemănări remarcabile între periarterita nodoasă și diferitele grade ale manifestărilor alergice și că dintre indivizii cu asemenea fenomene se recrutează cei ce vor face periarterita nodoasă (62).

Partizanii deosebirilor esențiale între diferitele forme de P.A.N. descriu următoarele tipuri de boală, care, în ultimă instanță, dau o imagine de ansamblu a etiopatogeniei acestei afecțiuni: 1) periarterita nodoasă (natură infecțioasă); 2) angeita hipersenzitivă (determinată medicamentos); 3) arterita reumatică; 4) angeita granulomatoasă alergică; 5) arterita temporală sau craniană ș.a. Întregul grup de boli are la bază angeita necrotică (Zeek).

Rich (1942), confirmând cercetările anterioare, subliniază valoarea etiopatogenică a antigenilor nebacterieni. Astfel, se susține importanța patogenică a serului de cal sau a sulfamidelor (243).

Acestor cercetări li se mai adaugă și altele, care scot în evidență rolul sărurilor arsenicale, al iodului, tiouracilului, parazitozelor, penicilinei, fenilbutazonei etc.

Rich (1950) a arătat că, la iepurele cu periarterită nodoasă experimentală, cortizonul poate produce o glomerulonefrită de tip hemoragic, distinctă de leziunile renale produse de periarterita nodoasă. El relevă că, în timp ce ACTH previne aceste leziuni, cortizonul le poate produce.

Alți autori (105) au observat, în timpul tratamentului cu cortizon, apariția periarteritei nodoase; chiar și ACTH a fost acuzat că poate produce reacții alergice de tip vascular.

Problema care se pune aici este dacă fenomenele vasculare se datoresc unei reacții alergice produse de hormoni sau unei atrofii corticosuprarenale secundare hormonoterapiei. Totuși, se consideră că între P.A.N. determinată de substanțe medicamentoase și reacțiile anafilactice există o deosebire esențială: cazurile de boală apărute după folosirea anumitor medicamente continuă să evolueze și după

ce folosirea acestora a încetat. S-a propus chiar denumirea de *angeită hipersenzitivă* pentru a desemna aceste reacții. Față de forma obișnuită de P.A.N., angeita hipersenzitivă s-ar caracteriza printr-o evoluție acută și mai scurtă, toate leziunile prezentând același stadiu, dar această subîmpărțire este mai mult arbitrară și de ordin cantitativ. De asemenea, este discutabilă distincția dintre P.A.N. primară și cea secundară, care apare în stadiile finale ale bolii hipertensive.

Dacă, pînă la un punct, substratul alergic al periarteritei nodoase putea să aducă un anumit grad de înțelegere în patogenia acestei boli — bineînțeles atît cît ne poate lămuri un termen fără un conținut precis, determinat —, lucrurile au devenit și mai complicate cînd s-au obținut, experimental, leziuni de periarterită nodoasă la oîni, cărora li s-a produs hipertensiune prin constricția bilaterală a arterei renale.

Ca o confirmare a acestor ipoteze, Selye și Pentz, injectînd acetat de dezoxicorticosteron unor șoareci nefrectomizați și alimentați cu un regim hiperclorurosodic, obțin scleroză renală, hipertensiune și leziuni asemănătoare cu cele ale periarteritei nodoase, trombangeitei obliterante și reumatismului Bouillaud-Sokolski. Fenomene asemănătoare sînt provocate de acești autori și cu ajutorul unui mineral-corticoid natural, 11-dezoxicortizonul.

După Selye, periarterita nodoasă este o boală de adaptare (264). Un factor oarecare, o agresiune, dă naștere la o serie de reacții care sînt înglobate în așa-zisul „sindrom general de adaptare”, caracterizat îndeosebi prin hiperfuncția corticalei suprarenale. Prelungirea agresiunii duce la producerea de mineralcorticoizi (dezoxicorticosteron), care nu mai sînt compensați prin glicocorticoizi (cortizon). Acest dezechilibru între cei doi corticoizi ar produce, după Selye, o serie de boli ca : periarterita nodoasă, bolile reumatismale, nefroscleroza malignă etc.

Dintre explicațiile patogenice, teoria alergică și cea a lui Selye au cei mai mulți partizani.

În sprijinul susținătorilor teoriei alergice vine și frecvența apariției periarteritei nodoase la indivizi care prezintă și astm, edeme angioneurotice, eczeme etc.

Din această expunere asupra etiopatogeniei periarteritei nodoase reiese că o serie de cauze foarte variate pot da naștere unui tablou clinic și unor leziuni morfologice destul de precise. Întîlnirea diferiților factori la capătul drumului lor, în tabloul periarteritei nodoase, subliniază necesitatea de a se cerceta terenul, factorul individual, care face posibilă constituirea acestei boli. Această formă specială de reactivitate a întregului organism presupune dereglarea unor funcții centrale, care comandă metabolismului general, sistemului nervos vegetativ și unor glande cu secreție internă.

Morfopatologie

În expunerea acestui capitol vom prezenta mai întâi aspectele generale, „tipice”, ale bolii, indiferent de localizarea acesteia, după care vom da unele detalii asupra tabloului morfologic pe care-l prezintă boala localizată la nivelul diferitelor organe și țesuturi.

Caracterele generale morfologice. Așa cum s-a arătat, boala constă în alterarea pereților arterelor mici și arteriolelor. În general sînt interesate vasele cu calibru mai mic de 1,5 mm.

Procesul lezional caracteristic este reprezentat de necroza tunicii medii a vaselor. De obicei, există infiltrate celulare perivascularare, iar în cazurile grave întreg peretele vascular este interesat. Procesul patologic început în tunica medie se extinde la intimă și la adventice.

Leziunile caracteristice acestei boli, în înălțuirea lor dinamică, sînt următoarele: degenerescență mucoidă, degenerescență fibrinoidă și necroză, infiltrate inflamatoare cu multe polimorfonucleare neutrofile și eozinofile, precum și granuloame cu celule gigante și epitelioide.

În periarterita nodoasă, leziunile trec prin patru etape succesive: degenerare, inflamație, reparație și vindecare (10).

1. *Stadiul degenerativ* (degenerescență mucoidă și fibrinoidă) se caracterizează prin modificările care apar în tunica medie a vasului. Aceasta apare edemațiată, iar în vecinătatea lamei elastice interne se găsește un exsudat fibrinos. Celulele musculare se umflă și apar înconjurate de exsudat. În intimă apare o descuamație celulară care poate ajunge pînă la dispariția acestei tunici. Dacă exsudatul fibrinos subintimal crește, tunica internă este deplasată spre lumenul vasului, care se îngustează continuu.

2. *Stadiul inflamator sau trombotic.* În acest stadiu, în afară de tabloul precedent, apar elemente noi în tunicile mijlocii și externe ale vasului: celule polimorfonucleare eozinofile, limfocite și plasmocite. În acest stadiu se alterează lama elastică, iar țesutul conjunctiv proliferază. Preferăm să numim acest stadiu *trombotic*, din două motive: în primul rînd, pentru că unele elemente celulare (polimorfonuclearele) se găsesc inconstant în leziuni și, în al doilea rînd, mai ales, pentru că în acest stadiu apar trombozele și infarctizările.

Dacă cedarea intimei duce la tromboze, distensia adventiceii face să apară anevrismele miliare. Cînd acestea interesează vasele tegumentelor, își fac apariția nodulii cutanați pulsatili. Acestui stadiu îi corespund cele mai caracteristice dintre aspectele clinice ale bolii.

3. *Stadiul de reparație.* Acest stadiu se caracterizează prin apariția, în locul elementelor celulare descrise în faza precedentă, a mononuclearelor, care predomină (limfocite, plasmocite). Se dezvoltă țesutul

conjunctiv, care conține mulți fibroblaști și capilare de neoformație. Țesutul conjunctiv cuprinde, treptat, toate straturile peretelui vascular.

4. *Stadiul de vindecare.* În locul unui vas cu structura lui caracteristică, se constată prezența unui inel foarte îngust de țesut conjunctiv fibros, cu foarte puțini nuclei celulari; orice structură diferențiată a dispărut. În jurul vasului lezat se pot găsi infiltrații limfocitare, zone de necroză a țesutului collagen și formațiuni granulomatoase cu celule gigante. Aceste aspecte morfologice caracterizează, în cea mai mare măsură, *periarterita nodoasă*.

Cînd leziunile interesează vase de un calibru ceva mai mare, elementele patologice descrise se pot întîlni numai în unele zone ale peretelui vascular. Aceste zone cu leziuni de degenerescență pot, în asemenea cazuri, să fie separate de porțiuni normale. Privind un astfel de vas, părțile lezate apar ca niște noduri; din această pricină, boala a fost denumită *periarterită nodoasă*.

În unele cazuri se găsesc leziuni cu elemente asemănătoare celor descrise în artere și la nivelul peretelui venos.

Leziunile vasculare, în variate stadii de evoluție, se pot găsi în diferite organe și țesuturi. Ele se însoțesc de infarcte, hemoragii și tulburări degenerative. Localizările și gradul acestor leziuni condiționează tabloul clinic al bolii. În mod obișnuit, leziunile vasculare sînt segmentare și în diferite teritorii pot fi constatate leziuni de vîrstă diferită: unele incipiente și altele în curs de vindecare.

După cum s-a menționat, la formele mai grave de boală este interesată tunică intimă și se produce fenomenul de tromboză, tradus morfologic și clinic prin obstrucții arteriale, cu tulburări ischemice și infarcte. Procesul anatomopatologic poate evolua către recanalizarea sau retunelizarea trombului, formarea unei dilatații anevrismale sau ruptura vasului, urmată de hemoragii. Varietatea considerabilă a leziunilor și dinamica lor permit constatarea că, la un același caz, aproape nici o leziune nu seamănă cu alta, iar leziunile sînt extrem de variabile.

Sistemul nervos. În general, leziunile apar în creier și în meninge, mai rar în măduvă. Leziunile vasculare descrise sînt însoțite de hemoragii, tromboze și ramolisme.

Cînd procesul arteritic interesează vasele care irigă trunchiurile nervoase, apar nevrite ischemice. În aceste împrejurări se produc degenerescențe ale fibrelor nervoase în segmentul distal, în partea inferioară a leziunii vasculare.

În general, manifestările clinice neurologice sau psihice corespund unor anumite localizări. Totuși, sînt cazuri de leziuni ale sistemului nervos care nu dau anumite manifestări clinice, după cum o

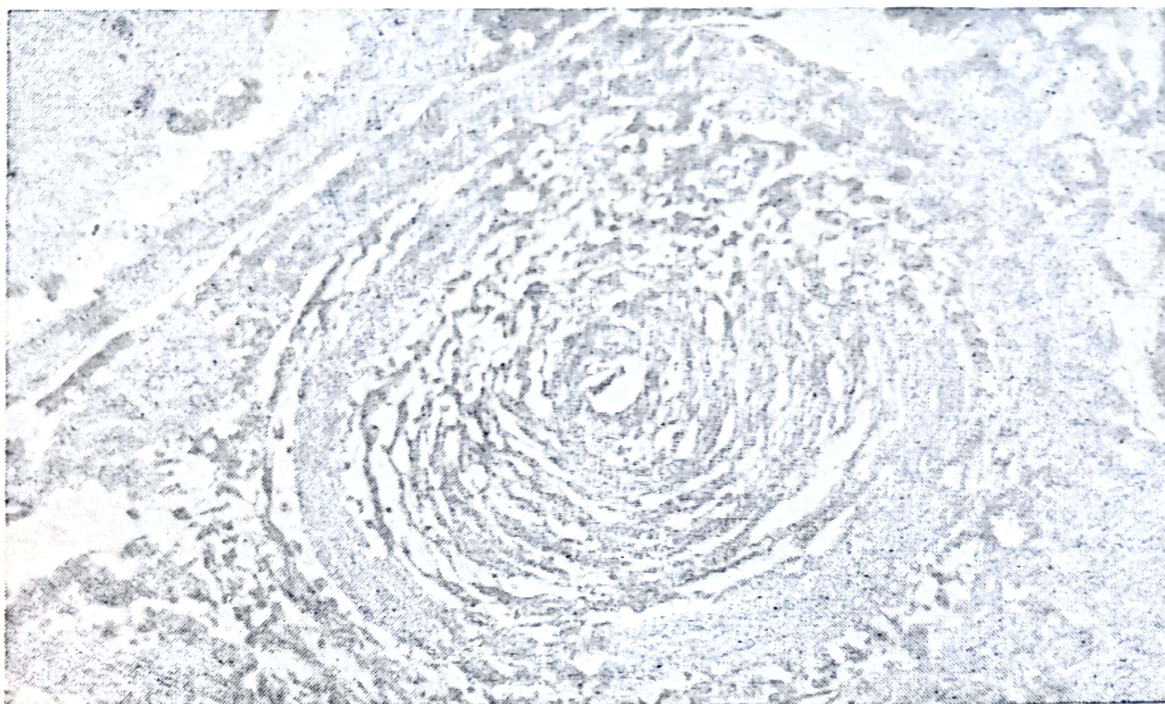


Fig. 26. — Periarterită nodoasă.

Intestin. Se observă leziuni de periarterită nodoasă cu infiltrat inflamator perivascular și intramural (ob. 7 ; oc. 10).

serie de semne neurologice pot corespunde altor fenomene produse de periarterita nodoasă (hipertensiune, uremie etc.).

Aparatul digestiv. Ficatul poate deveni sediul unor infarcte care pot să sugereze ideea unei endocardite. Pot apărea, de asemenea, hemoragii, procese degenerative și scleroase, care îmbracă, uneori, aspectele morfologice și clinice ale unei ciroze hepatice. Arterele hepatice prezintă adesea aspectele macroscopice și microscopice arătate.

La nivelul stomacului și al intestinului, lezarea arterelor submucoase se poate traduce prin prezența de proeminente în lumenul acestor organe. Cel mai frecvent apar însă infarcte datorate leziunilor arteriale ischemiante; în funcție de gradul acestora, pot să apară ulceratii ale mucoaselor sau perforatii ale peretelui.

Ruperea unei dilatații anevrismale duce la hemoragia intraperitoneală.

Rinichii. La nivelul rinichiului se pot găsi două categorii de leziuni: predominant glomerulare și predominant vasculare. Acestor două categorii le corespund aspecte deosebite anatomopatologice și clinice.

1. În atingerile predominant *glomerulare* apar în glomerul aspectele necrozei fibrinoide, care este urmată de o fibroză glomerulară;



Fig. 27. — Periarterită nodoasă.

Rinichi fixați în formol. Pe suprafața de secțiune se observă zone infarctiforme marginale și „în piramide“.

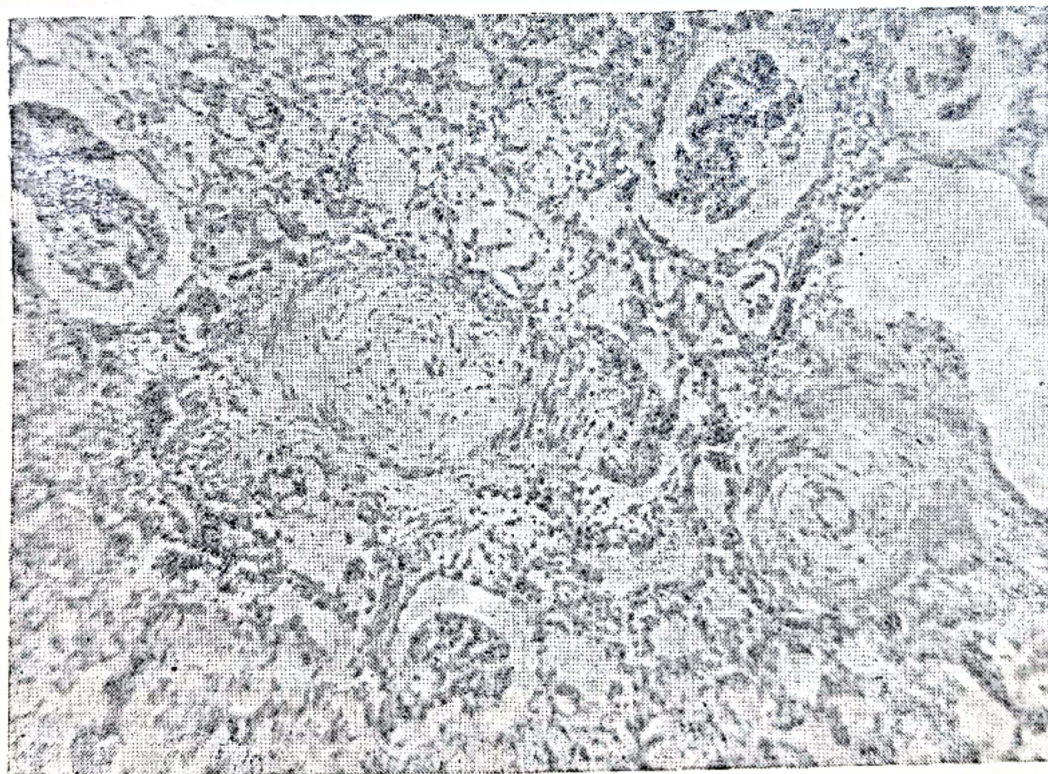


Fig. 28. — Periarterită nodoasă.

Rinichi. Colorație H. E. Glomerulii prezintă un ușor edem subcapsular. Nu se observă leziuni de scleroză glomerulară. În vase se observă proliferarea intensă a mediei arterelor, lumenul micșorat și un infiltrat perivascular foarte accentuat (ob. 3 ; oc. 10).

se pot găsi infiltrații celulare în jurul glomerulului și focare inflamatoare în țesutul interstițial, care se vor transforma în zone de scleroză. În aceste împrejurări tabloul clinic este al unei glomerulonefrite în focare. În forme mai grave se realizează glomerulita focală necrozantă, asemănătoare cu cea din boala Osler.

2. În atingerile predominant *vasculare*, procesul cuprinde vase de diferite calibre, producând leziunile caracteristice diferitelor stadii descrise mai sus. Tabloul clinic seamănă foarte bine cu cel al unei scleroze renale maligne; deosebirea se face pe baza aspectului anatomo-patologic.

Plămîni. Se observă granuloame, hemoragii perivasculare, infarcte, exsudate intraalveolare etc. Aspectul este al unor infiltrate pneumonice. Granuloamele pot interesa bronhiile, producând obliterări bronșice cu atelectazie.

În general, periarterita nodoasă se poate localiza în orice organ și, prin aceasta, poate să îmbrace cele mai diferite forme, generînd cele mai capricioase tablouri clinice. În descrierea localizărilor ne-am mărginit doar la semnalarea celor mai caracteristice manifestări viscerale.

Simptomatologie

Din cele arătate reiese limpede că periarterita nodoasă are o simptomatologie extrem de polimorfă, putînd să producă simptome din partea tuturor organelor și sistemelor organismului.

Simptomele depind deci de localizarea afecțiunii, iar intensitatea lor depinde de stadiul bolii și de întinderea leziunilor tipice. De cele mai multe ori, leziunile sînt difuze, ca expresie a atingerii mai multor sisteme sau organe. Totuși, în practică se pot întîlni unele grupări de tablouri clinice datorite afectării predominante a unui organ sau altul sau coafectării unui grup de organe. Se pot astfel întîlni asocieri de tablouri clinice, de pildă: polinevrite și nefrite, pancreatite și nefrite, colecistopatii și manifestări cutanate.

Frecvența tablourilor clinice predominante este următoarea: simptomatologie renală 80%; cardiacă, 70%; hepatică, 60%; intestinală, 50%; pancreatică, 25%; sistem nervos, 58% — din care nervii periferici, 35%; sistemul nervos central, 13%; ambele, 10%.

În prezentarea simptomelor vom trece în revistă fenomenele premonitorii, apoi simptomele generale, după care vom prezenta semnele clinice ale atingerilor diferitelor organe.

Semnele premonitorii. În această perioadă nu apare nimic caracteristic, care să îndrepte bănuielile către periarterita no-

doasă. Se pot înregistra : o sinuzită sau o angină, artralгии, crize de astm, epistaxis, febră, scădere în greutate, dureri difuze în extremități etc.

Apariția fenomenelor caracteristice periarteritei nodoase poate surveni în continuarea perioadei premonitorii sau după o perioadă, intercalată, de perfectă sănătate, cu o durată variind de la câteva săptămâni la câteva luni.

Simptomele generale. Debutul poate fi insidios sau rapid. Polimorfismul menționat este caracteristic și acestei perioade.

Febra. Cele mai multe cazuri evoluează cu stare subfebrilă. Stările febrile însoțesc formele acute cu evoluție gravă, rapidă. Febra poate fi intermitentă, cu perioade de absență, corespunzătoare perioadelor de remisiune. Poate avea un caracter ondulant. Lipsa febrei este deosebit de rară.

Simptomele nervoase. a) *Sistemul nervos central.* În raport cu localizările leziunilor, pot apărea tulburări cerebrale motorii (hemiplegii, paraplegii, monopleгии), tulburări psihice (confuzie, delir, amnezie), fenomene ataxice etc.

Din partea măduvei spinării, fenomenele sînt mai rare. Se poate întîlni o formă medulară nevritică, cu simptomatologie piramidală.

Se pot întîlni, de asemenea, fenomene de iritație meningiană : cefalee, vărsături, redoare a cefei etc.

Lichidul cefalorahidian se caracterizează, în general, prin albuminorahie (uneori depășește 1g%) și printr-o reacție celulară (pînă la sute de elemente pe mm³) fie cu polimorfonucleare, fie cu limfocite. Uneori, lichidul este hemoragic.

b) *Nervii periferici.* Aspectele clinice sînt cele ale unei polinevrite. Acest proces se instalează, de regulă, treptat, cuprinzînd, separat și progresiv, nervii periferici. Mai frecvent sînt interesați nervii cubital, radial, median, tibial. Mai rar sînt atinși nervii cranieni (facial, vestibular, spinal, frenic). S-au descris, de asemenea, alterări nevritice și manifestări clinice din partea glosotaringianului și a vagului (180).

Fenomenele clinice ale alterărilor nevritice se caracterizează prin : dureri, paretezii, diminuarea sau abolirea reflexelor tendinoase, cutanate și osteoperiostice, dureri la presiunea trunchiurilor nervoase și a mușchilor, tulburări de sensibilitate, iar uneori chiar paralizii și amiotrofii.

Fenomenele menționate pot apărea la un membru sau la toate patru ; totuși, se poate nota o anumită predilecție pentru membrele inferioare.

Simptomele digestive. Ceea ce trebuie să se semnaleze de la început în legătură cu simptomele digestive este frecvența lor

mare, ca și varietatea foarte bogată a manifestărilor (dureri, vărsături, diaree, icter etc.), mergînd de la vagi dureri abdominale, pînă la tabloul clinic al unui abdomen acut. Literatura citează numeroase cazuri cînd s-au făcut intervenții chirurgicale de urgență pentru „peritonită“, „colecistită supurată“, „apendicită acută“ etc. și s-au găsit nodulii vasculari tipici ai periarteritei nodoase. Alteori, intervențiile făcute pentru „perforații intestinale“ sau „pancreatite acute“ au arătat că la baza acestor sindroame grave se găseau leziunile caracteristice periarteritei nodoase.

Ca forme mai deosebite se pot semnală stomatitele cu ulceratii ale mucoasei bucale, hepatomegalia, însoțită sau nu de icter, și o formă de rectosigmoidită, caracterizată prin mici proeminente „perlate“ ale mucoasei cu aspect translucid și cu dimensiunile boabelor de orez.

Simptomele cardio-vasculare. Și în acest domeniu polimorfismul aspectelor clinice este caracteristic.

Tahicardia fără nici o cauză determinată, simptomele coronariene (foarte frecvente), suflurile cardiace, frecăturile pericardice, aritmiile pot apărea izolate sau împletite. Hipertensiunea arterială este foarte frecventă.

Insuficiența circulatorie poate fi datorită fie hipertensiunii, fie leziunilor miocardice produse prin leziunile tipice ale periarteritei nodoase. Bineînțeles că asemenea forme de insuficiență circulatorie sînt rezistente la digitală.

Aparatul renal. Rinichii sînt lezați în majoritatea cazurilor (pînă la 80%). Aceste leziuni se traduc prin albuminurie, cilindurie, hematurii microscopice și prezența leucocitelor în urină. Dacă se instalează un infarct renal, hematuria devine macroscopică.

În general, fenomenele clinice sînt cele ale unei glomerulonefrite, cu edeme, azotemie și, bineînțeles, hipertensiune. Uneori, se produc colici nefretice, legate de apariția infarctelor renale. Ruptura anevrismelor poate da hematoame perirenale, care simulează tumori, abcese perinefretice etc.

Aparatul locomotor. Pot apărea artralgiei mono- sau poliarticulare. În general, articulațiile mici sînt mai rar interesate. Avînd în vedere că deseori există și reacții inflamatoare, iar atingerile articulare îmbracă un caracter migrator, diagnosticul diferențial cu reumatismul Bouillaud-Sokolski nu este ușor.

Atingerile musculare se manifestă prin fenomene de polimiozită, cu mialgii, atrofii, contracturi și atitudini vicioase.

Sistemul osos este rareori atins, producîndu-se infiltrații perivascularare, cu polimorfonucleare, în periost. Apar de asemenea zone de decalcifiere, care sînt, probabil, rezultatul tulburărilor trofice. Aceste leziuni

se manifestă clinic prin dureri, deformări, zone de decalcifiere și de rarefiere, decelabile radiografic. Se poate presupune că aceste modificări sînt datorite unor tulburări trofice care au ca substrat leziuni ale sistemului nervos sau tulburări ale irigației periferice.

Uneori, leziunile nervoase împreună cu cele musculare și articulare realizează un *sindrom alergic* localizat mai ales la membrele inferioare. În componența acestui sindrom intră: 1) *nevritele ischemice*, care se instalează foarte rapid, au manifestări senzitivo-motorii, cu dureri vii, hipoestezii, paralizii instalate brusc, amiotrofii și retracții musculare (distrofice); 2) *miozitele*, care se traduc prin indurații musculare dureroase, urmate de atrofii și retracții; 3) *manifestările articulare*, traduse prin artralгии, fluxiuni articulare trecătoare și migratorii, asemănătoare cu cele din reumatismul acut, sau, uneori cu evoluție lentă, cu tendință la deformări și anchiloze, amintind tabloul poliartritei reumatoide.

Simptomele cutanate. Aspectul cel mai caracteristic îl constituie nodulii cutanați de mărimi variabile — de la o gămălie de ac, la un ou de porumbel —, datoriti lezării micilor artere ale dermului (fig. 31). Tegumentele care acoperă acești noduli au culoarea modificată, de la roz la violaceu, amintind, în oarecare măsură, eritemul nodos; nu rareori se pot face confuzii cu această boală, mai ales în cazurile în care simptomele cutanate sînt predominante. Nodulii sînt aderenți, atît la piele, cît și la planurile profunde, dureroși spontan și la presiune și, în unele cazuri, pruriginoși. Ca distribuție, se poate constata o anumită predilecție pentru membre și ceafă.

Aceste formațiuni au o mare importanță pentru diagnostic, deși frecvența lor nu depășește 20% din totalitatea cazurilor. Ele apar episodic, repetat și au o durată de persistență variabilă de la cîteva zile la cîteva luni; uneori, lasă o indurație care persistă un timp îndelungat. Uneori, pielea care acoperă aceste indurații formează o flictenă sau se ulcerează.

• Deși s-a încercat să se facă o clasificare a manifestărilor cutanate în: nodulare, purpurice și gangrenoase (Matras), varietatea de forme întîlnite este mult mai mare: hemoragice (apoplexia cutanată), papulonecrotice, livedo-inflamatoare, edematoase, urticariene, eritematoase de tipuri diferite, necrozante cutanate etc.

Leziuni ale mucoaselor. Corespunzător leziunilor cutanate arătate se găsesc leziuni ale mucoaselor. În principal, este vorba de *leziuni nodulare, veziculare și ulceratii*, care se întîlnesc cel mai frecvent pe mucoasa bucală, mai rar pe mucoasele nazală și rectală.

O localizare particulară, atipică, o reprezintă „granulomatoza rino-genă” care pare a fi aceeași manifestare cu hipertrofia mucoasei nazale („nasul de lemn”).



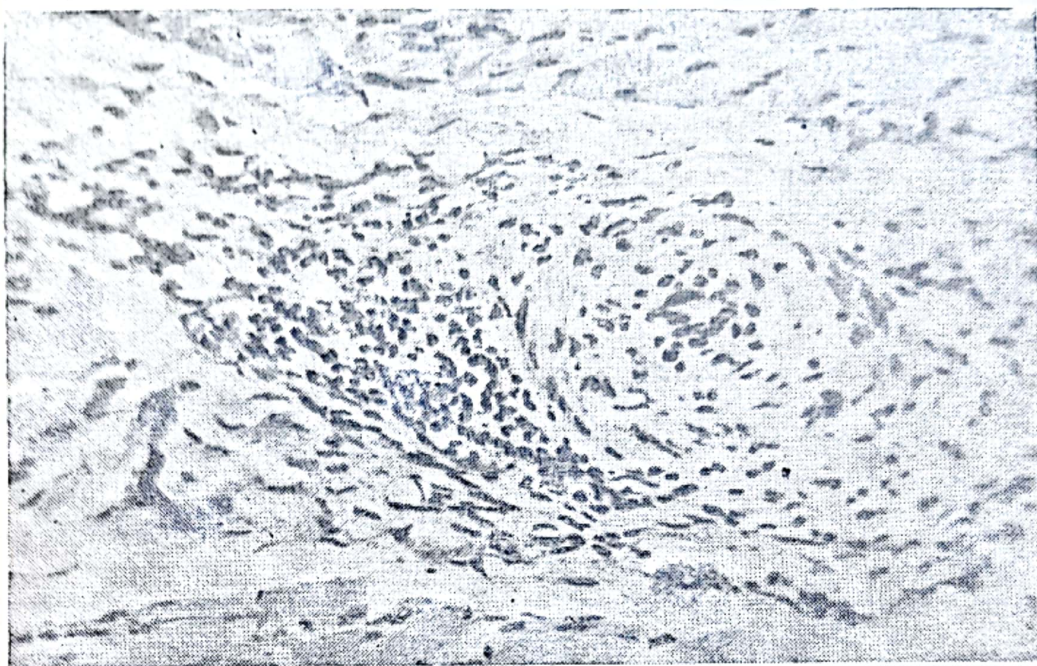


Fig. 29. — Leziuni tipice de periarterită nodoasă în mușchi.
 Colorație H.E. Panvascularită. Vasul mult îngroșat. Lumenul este micșorat.
 Infiltrat inflamator perivascular (ob. 7 ; oc. 10).

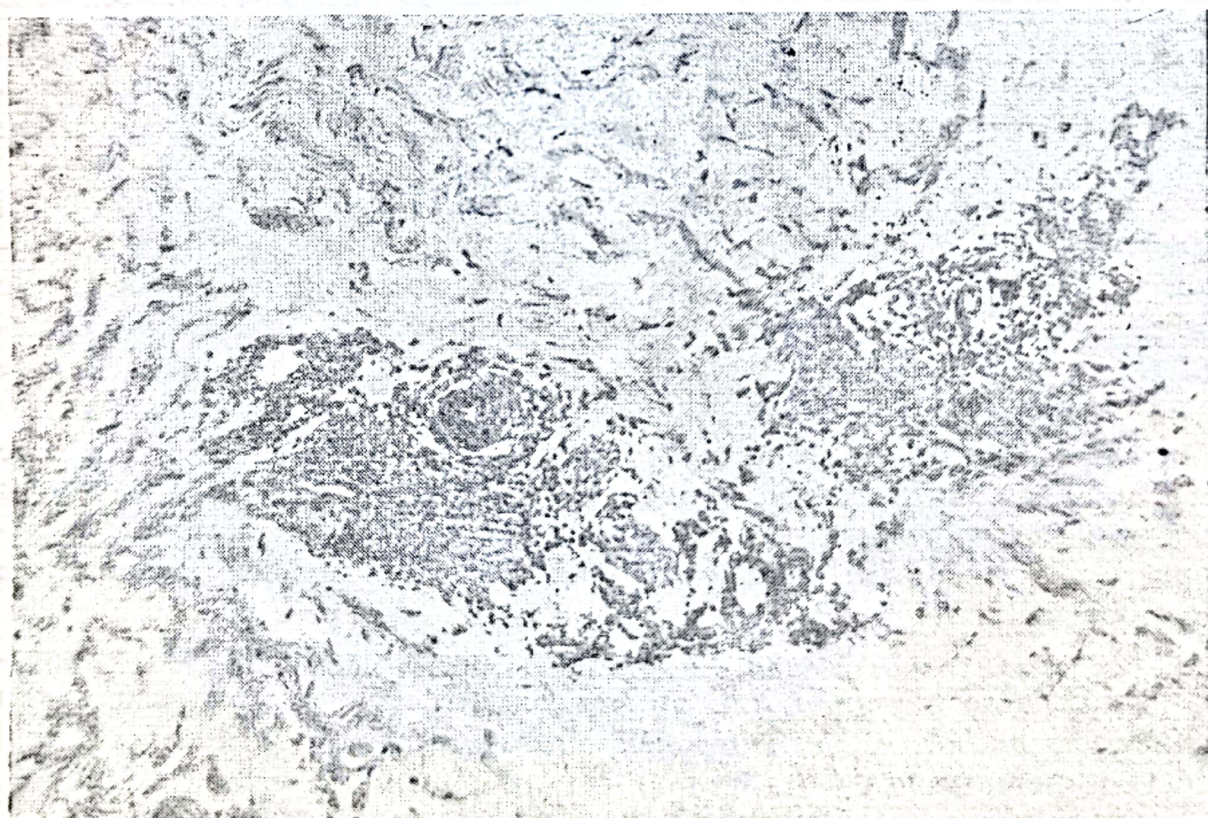


Fig. 30. — Periarterită nodoasă.
 Biopsie dintr-un nodul subcutanat. Colorație H.E. Vasele sînt îngroșate mult.
 Lumenul micșorat. Infiltratul perivascular este foarte intens (ob. 3 ; oc. 10).

Aparatul respirator. După cum reiese din enumerarea aspectelor morfopatologice, periarterita nodoasă poate îmbrăca aspectele celor mai diferite pneumopatii: crize de astm, semne de condensare pulmonară, revărsate pleurale. Procesele decelabile clinic și radiologic ar putea să îndrepte diagnosticul către astmul bronșic, tuberculoza pulmonară, neoplasm, limfogranulomatoză, pneumoconioze, bronhopneumonie, pleurezie etc., dacă nu ar fi coroborate cu alte semne clinice din partea celorlalte organe. O formă specială de atingere a aparatului respirator o reprezintă *sindromul Wegener*, caracterizat printr-o bronhopneumonie subacută, care se termină cu insuficiență renală.

Simptomele oculare. Tulburările oculare sînt, în general, de două proveniențe: localizarea bolii la diferite niveluri ale organului vizual sau modificări ale fundului de ochi, secundare hipertensiunii sau nefropatiilor. Ca leziuni și semne oculare se pot menționa conjunctivitele, iritele, episcleritele, oftalmoplegiile, edemele papilare, decolările de retină, nistagmusul etc.

Semnele biologice. Examenul sîngelui arată o serie de semne care certifică mai mult starea de evolutivitate, decît particularități sau trăsături specifice P.A.N.

Hemograma arată cel mai adesea o *leucocitoză* (10 000—20 000 de leucocite/mm³), cu polinucleoză, în 80% din cazuri; *eozirofilia* se întîlnește în aproximativ 20% din cazuri, atingînd uneori valori enorme (pînă la 75%). De foarte multe ori cazurile cu eozinofilie considerabilă se însoțesc de astm bronșic sau de alte manifestări pulmonare ale P.A.N. De cele mai multe ori se întîlnește o *anemie* moderată, explicabilă prin fenomenele hemoragice, sau importantă, secundară insuficienței renale.

Viteza de sedimentare a hematiilor este foarte crescută în toate cazurile.

Biochimia patologică este marcată de *scăderea proteinelor* și *creșterea globulinelor* sanguine: fracțiunile globulinice α , β și γ sînt crescute; există o creștere marcată a γ -globulinelor, interpretată ca mărțurua unui proces imunologic. Mucopolizaharidele serice, ca și inhibitorul nespecific al hialuronidazei au fost găsite uneori crescute.

Evoluție și prognostic

Periarterita nodoasă evoluează variabil; de aceea este foarte greu să menționăm trăsăturile caracteristice ale evoluției. Există forme acute, care evoluează cu febră ridicată, cu leziuni cardiace, renale, digestive, sfîrșind letal în cîteva săptămîni sau luni, în timp ce for-

mele subacute și cronice evoluează ani de zile și sînt întrerupte de perioade de remisiune.

Formele lente se pot întinde pe perioade îndelungate, întrerupte din timp în timp de perioade de acalmie; una dintre pacientele noastre cu periarterită nodoasă era bolnavă de peste 10 ani. În asemenea cazuri, aspectul clinic este benign, fenomenele cutanate domină întregul tablou, iar ca simptome generale în perioadele active am notat starea subfebrilă, artralgiile și astenia.

În general, în formele acute predomină manifestările viscerale, pe cînd în cele cronice, manifestările periferice (algii, nodozități subcutanate etc.). Formele cu manifestări periferice, mai ales cele de origine toxică medicamentoasă, pot cunoaște remisiuni durabile și chiar dispariția modificărilor histologice. Remisiunile sînt însă rare în cazurile în care apar fenomene pulmonare, cardiace, renale sau din partea arterelor intraabdominale.

În linii generale atît formele acute, cît și cele cronice se termină prin exitus, ca urmare a insuficienței renale sau cardiace, a cașexiei sau infecțiilor intercurrente.

Durata evoluției variază de la cîteva săptămîni, în formele acute, la 15 ani, în cele cronice. Durata medie a bolii este însă de aproximativ 2—3 ani. Diagnosticul corect pus mai frecvent, ca și corticoterapia permit astăzi o apreciazabilă prelungire a evoluției și o îmbunătățire substanțială a prognosticului.

Prognosticul. Cu excepția unor cazuri cu evoluție îndelungată, prognosticul este în general grav.

Factorul care decide benignitatea sau gravitatea prognosticului este *localizarea*. Este lesne de înțeles că localizările cutanate și, într-o măsură, cele nevritice comportă un prognostic mai favorabil decît formele clinice cu localizări viscerale. Între localizările viscerale, cele mai grave sînt cele din sistemul nervos central și rinichi.

Vindecarea este rară în periarterita nodoasă. Dacă se ține seama de posibilitatea existenței unor lungi perioade de remisiune, această eventualitate fericită este foarte înđoielnică.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv. Din tot ceea ce s-a arătat reiese dificultatea de a pune un diagnostic clinic în periarterita nodoasă, care poate fi confundată cu orice altă boală, a oricărui organ, sistem sau generală.

Credem totuși că anumite puncte de reper ar trebui să atragă atenția asupra periarteritei nodoase. Printre acestea menționăm: nodulii hipodermici, polinevrita, eozinofilia și hipertensiunea.

Cînd tabloul clinic al vreunei boli oarecare este asociat cu unul sau cîteva dintre simptomele enumerate, nu avem dreptul să nu ne gîndim și la periarterita nodoasă. Este posibil, de asemenea, ca singurele semne de boală să fie cele menționate, prezente în parte sau în totalitate.

Diagnosticul de certitudine se bazează pe *biopsie*. Dar și această metodă este ușor de folosit în cazurile relativ ușor de diagnosticat. Este simplu să facem biopsia unui nodul subcutanat sau o biopsie musculară, în caz de miozită. Lucrurile devin aproape imposibile în cazul unei localizări renale sau, în general, viscerale. În asemenea împrejurări, diagnosticul de certitudine se pune uneori întîmplător, cu ajutorul unui chirurg neavertizat, care a intervenit în urma unui diagnostic eronat, sau numai la necropsie. În mod obișnuit, examenul biopsic trebuie să cuprindă tegumente și țesut muscular; de obicei se preferă pentru biopsie regiunea pectorală, care conține numeroase vase cu cele mai multe leziuni caracteristice.

Diagnosticul diferențial. Boala fiind ubicuitară și lipsită de un tablou clinic particular, diagnosticul diferențial poate fi făcut cu un număr impresionant de afecțiuni. Totuși, cîteva boli se impun în primul rînd pentru diferențiere.

Stările septice îmbracă o simptomatologie asemănătoare, dar în general nu implică reacție eozinofilică și hipertensiune.

Purpura Schönlein-Henoch, caracterizată prin elemente peteșiale localizate la membrele inferioare și dureri reumatoide, la care uneori se adaugă tulburări gastrointestinale și renale, apare mai ales la copii, este lipsită de manifestări viscerale, cu excepția unei nefropatii tranzitorii, și are perioade evolutive care nu depășesc 6 săptămîni; boala prezintă un caracter recidivant, dar nu progresiv, și nu se însoțește de alterarea stării generale.

Vascularita alergică, cu foarte multe simptome comune cu P.A.N., se vindecă spontan după întreruperea medicației alergizante, nu afectează starea generală și nu evoluează progresiv.

Tratament

La prima vedere, problema tratamentului ar putea să pară simplă. Avînd un diagnostic corect, o concepție patogenică clară, vom putea institui un tratament etiologic sau măcar patogenic. În realitate, lucrurile nu sînt însă atît de simple.

Conform teoriei alergice asupra patogeniei periarteritei nodoase, trebuie combătuți antigenii, suprimînd focarele infecțioase, folosind antibioticele, cu excepția sulfamidelor, care vor fi evitate, deoarece există anumite indicii cu privire la nocivitatea lor. Aceeași mențiune

se poate face și pentru serurile eterologe, în special când sînt prezente și alte semne de alergie. Vor fi folosite, de asemenea, diferite mijloace de desensibilizare, printre care și antihistaminicele.

Tratamentele menționate, oricît ar părea de raționale, nu sînt în general eficace. De cele mai multe ori, cazurile despre care se afirmă că ar fi beneficiat de tratament sînt cele în care tratamentul s-a suprapus, întîmplător, perioadelor de remisiune. Cu toate acestea, măsurile terapeutice citate vor fi puse în acțiune, atîta vreme cît nu vom ști mai multe despre periarterita nodoasă.

Tratamentul igienic. Formele evolutive ale bolii necesită repaus la pat și evitarea eforturilor și a depresiunilor fizice sau psihice. Se va evita, cu grijă, administrarea acelor medicamente care au putut contribui la apariția bolii sau ar putea să o agraveze, ne referim mai ales la sulfamide, penicilină, tiouracil, fenilbutazonă, hidantoine, ioduri, săruri arsenicale, mercuriale etc. Vaccinurile, seroterapia și transfuziile sanguine sînt și ele contraindicate. Dacă totuși aportul sanguin este indispensabil, se poate admite administrarea de masă eritrocitară.

Tratamentul medicamentos. Terapia medicamentoasă are 3 componente principale: antiinfecțioasă, analgetică și antiinflamatoare.

Tratamentul antiinfecțios este obligatoriu în cazurile cînd se găsește o infecție activă, care însoțește boala; este însă evident că instituirea acestui tratament, bazat pe *asanarea focarelor de infecție și administrarea de antibiotice* (cu excepția penicilinei), nu poate influența evoluția bolii. Acest tratament poate elimina din ecuația patogenică unul dintre factorii (numai unul) patogenici.

Tratamentul analgetic se adresează mai ales artralgiilor și neuralgiilor. Se recomandă *aspirina* (5—6 g/zi) și *codeina* (5—6 cg/zi), fiind interzisă folosirea piramidonului și a celorlalte medicamente pirazolonice.

Tratamentul antiinflamator este adaptat gravității bolii și va fi continuat pe tot timpul evoluției ei. Medicația antiinflamatoare, patogenă, reprezintă forma principală a tratamentului P.A.N.

Este foarte important ca tratamentul antiinflamator să fie aplicat înaintea apariției semnelor viscerale ale bolii. Derivații cortizonici sînt, din acest punct de vedere, cei mai importanți. Deși acțiunea lor terapeutică asupra inflamațiilor vasculare este însemnată, totuși administrarea lor pe perioade mai îndelungate se dovedește incapabilă să stăpînească complet acest proces și, mai ales, să înlătore trombozele și obstrucțiile vasculare, care determină tulburări viscerale grave. Cortizonoterapia poate determina sau precipita acest proces. Din experiența noastră, am observat că, mai ales acolo unde biopsiile indică leziuni necrotice dominante, corticoterapia produce mai frecvent tulburări trombotice.

Prednisonul se administrează pe cale bucală, în doze mai mari decât în poliartrita reumatoidă : 40—60 mg/zi. Efectul acestei terapeutice este apreciat după atenuarea simptomelor generale și locale (mai ales cutanate) și, în timp, prin scăderea V.S.H. Tratamentul de atac cu dozele menționate este administrat, pînă cînd simptomele exterioare ale bolii au dispărut. După aceasta, dozele de medicament se scad treptat, cu 5—10% din cantitatea administrată inițial, la fiecare 6 zile. Dacă rezultatele terapeutice menționate nu se obțin în perioada de atac cu dozele indicate, aceste doze vor fi dublate. Se cunosc cazuri cînd au fost necesare chiar doze de 400 mg/zi, în perioada de atac.

Scăderea treptată a dozelor de hidroclortison se face pînă la atingerea dozelor de întreținere (0,10—0,15 mg/zi), care pot fi menținute indefinit, dacă semnele biologice de evolutivitate persistă. Rezultatele corticoterapiei sînt, de cele mai multe ori, spectaculare la început. Temperatura revine la normal, durerile nevritice și artralgiile dispar, în timp ce V.S.H. scade destul de repede ; de asemenea, fenomenele cutanate dispar, iar cele de localizare viscerală se sting în mare parte. Nu este ușor însă să se mențină dozele de întreținere ; hipertensiunea arterială și insuficiența renală pot comanda oprirea cortizonoterapiei.

Supravegherea profilactică a complicațiilor cortizonice, date fiind dozele mari folosite pe perioade mai îndelungate, impune : radiosopia pulmonară și IDR la tuberculină, examenele funcționale pentru rinichi și ionograma. Se recomandă, de asemenea, limitarea aportului de NaCl la 1g/zi și medicația antiacidă (Ulcerotrat : 2 comprimate, după fiecare masă).

Terapia heparinică, asociată, se face cu doze moderate, de 10 000—20 000 u./zi ; o folosire mai comodă o asigură heparina-retard sau de depozit, cînd este suficientă introducerea a 10 000 u. într-o singură injecție, profund subcutanată sau intramusculară.

Antimalaricele de sinteză ne-au dat unele rezultate promițătoare. Administrate în dozele arătate la L.E.D., ele permit o reducere a dozelor de cortizon și preluarea pe contul lor a tratamentului de întreținere.

Principalele variante ale periarteritei nodose

Ca variante ale periarteritei sînt considerate cîteva sindroame în care leziunile fundamentale sînt vasculare ; în acest grup sînt cuprinse, pe de o parte, sindroame care au la bază leziuni necrotice și granulomatoase vasculare, cu procese inflamatoare discrete și, pe de altă parte, sindroame în care predomină reacțiile arteritice, fără leziuni necrotice și granulomatoase. Este foarte dificil în actualul stadiu al cunoștin-

țelor noastre să se stabilească cu precizie, care dintre aceste sindroame sînt forme clinice ale P.A.N. și care au o independență nosologică. Tocmai din aceste motive ne-am ferit să le includem în formele clinice ale P.A.N., preferînd să le tratăm ca variante ale poliarteritei.

Numărul acestor sindroame este mare ; ne vom mărgini numai la prezentarea acelor care sînt mai bine cunoscute și pot fi încadrate, cu destulă certitudine, în grupul menționat.

Granulomatoza Wegener

Granulomatoza Wegener (G. W.) este o colageneză caracterizată printr-o rinită necrozantă, însoțită de manifestări pulmonare, articulare și renale.

Etiopatogenie. Etiologia acestui sindrom este complet necunoscută. Nu s-a putut stabili nici o legătură cu vreun factor etiologic determinant ; nici un factor infecțios nu poate fi reținut în determinarea bolii. După unele păreri, ar fi vorba de o hipersensibilizare la streptomicină sau alte antibiotice. Boala apare mai ales la tineri sau indivizi de vîrstă medie, fără deosebire de sex.

Analogia leziunilor din G. W. cu cele din angeitele prin hipersensibilitate permite înglobarea acestui sindrom în categoria tulburărilor imunologice.

Morfopatologie. Principalele leziuni anatomopatologice sînt: vascularita necrozantă diseminată, granulomatoza necrozantă în focare și glomerulita trombozantă și necrozantă.

Vascularita diseminată poate fi întâlnită în cele mai diferite țesuturi și organe ; ea este însă constantă în căile aeriene superioare, plămîni și rinichi. Mai rar, procesul de vascularită interesează mușchii, splina etc. Localizările dominante ale bolii vor sta la baza tabloului clinic. Leziunile de vascularită interesează deopotrivă arterele, venele și capilarele și, în general, nu se poate vorbi de o atingere precumpănitoare a vaselor de un anumit calibru.

În vasele atinse se constată o necroză fibrinoidă parietală și o reacție inflamatoare celulară, semănînd, din multe puncte de vedere, cu leziunile din P.A.N. Ca și la această din urmă boală, uneori leziunile se însoțesc de tromboze și infarcte.

Granulomatoza necrozantă apare sub forma focarelor necrotice, înconjurate de țesut granulomatos, cu polimorfonucleare neutrofile, plasmocite, limfocite, fibroblaști și celule gigante multinucleate. Caracteristice sînt, de asemenea, prezența unor histiocite încărcate cu lipide și absența celulelor eozinofile.

Localizarea predominantă a leziunilor granulomatoase se află în căile respiratorii superioare și în plămîn. Dimensiunile granuloamelor

pulmonare sînt variabile (0,5—5 cm), iar pe secțiune apar cu un centru cafeniu și friabil și o zonă periferică cenușie și consistentă.

Glomerulita granulomatoasă apare parcellară, în ambii rinichi. Leziunile în focare se aseamănă cu cele din endocardita bacteriană sub-
acută.

S i m p t o m a t o l o g i e. Debutul bolii este insidios, cu o simptomatologie care sugerează o infecție a căilor respiratorii. În două treimi din cazuri boala începe cu o rinită purulentă, crustoasă și obstructivă, dureri în regiunea nasului și epistaxis. În același timp, starea generală se alterează rapid: febră ridicată și neregulată, astenie intensă, pierdere ponderală.

Manifestările din partea căilor respiratorii constau în intensificarea semnelor de debut, la care se adaugă sinuzita maxilară bilaterală și otita. Leziunile cu caracter ulceros și necrotic, vizibile pe mucoasele nazală și bucală, se extind foarte repede la faringe, laringe și bronhii. Uneori, acest caracter ulceronecrotic al leziunilor poate să ducă la ulceratii ale cartilajului sau ale osului, cu distrugerea nasului, palatului sau a orbitei, traducîndu-se prin perforatii ale septului nazal, ale palatului, ulceratii ale pielii sau difuziunea procesului către orbită, producînd exoftalmie și chemozis.

Leziunile pulmonare se constată în toate cazurile, în timp ce leziunile căilor aeriene pot lipsi uneori. Clinic, ele se traduc prin tuse, dispnee, dureri toracice și hemoptizii. Aceste fenomene se datoresc infiltrațiilor granulomatoase sau difuze, care, adesea, generează caverne pulmonare.

Leziunile renale pot apărea în diferite faze ale evoluției bolii și se exteriorizează clinic prin edeme, albuminurie, hematurie microscopică sau macroscopică, leucociturie; hipertensiunea arterială este mai rară, în timp ce evoluția progresivă a sindromului renal se face către insuficiență renală.

Alte manifestări clinice pot fi precoce sau tardive, permanente, trecătoare sau recidivante. Printre aceste manifestări, în ordinea frecvenței, pot fi notate: artralgiile, nodulii subcutanați, durerile nevritice, leziunile cutanate hemoragice sau veziculoase ș.a.

După cîteva luni de evoluție, manifestările clinice semnaleză o diseminare a leziunilor, febra este ridicată, erupțiile cutanate se întind și apar semnele de insuficiență respiratorie, renală sau cardiacă.

Semnele biologice. În mod obișnuit, se remarcă o leucocitoză și anemie și, în aproximativ 50% din cazuri, o eozinofilie. V.S.H. este foarte accelerată, iar în ser se găsește o hiperglobulinemie.

D i a g n o s t i c. *Diagnosticul pozitiv.* Boala poate fi relativ ușor diagnosticată prin existența în dezvoltarea ei a două faze distincte: o fază incipientă, cu simptome de infecție cronică nazală sau pulmo-

nară, și o fază mai tardivă, în care apar simptomele pulmonare și insuficiența renală.

Diagnosticul diferențial. G. W. trebuie, în primul rând, deosebită de : *tuberculoza pulmonară*, care nu implică la debut simptomatologia respiratorie superioară ; *sarcoidoză*, care este anergică la tuberculină, prezintă adenopatii și leziuni histologice caracteristice la biopsie ; *micozele pulmonare*, care se diferențiază prin examenul micologic ; simptomele pulmonare ale *macroglobulinemiei Waldenström*, la care domină caracterul hemoragic și sînt prezente proteine anormale în sînge.

Evoluție. Boala evoluează, în mod progresiv, către exitus prin hemoragii, insuficiență respiratorie cardiacă sau renală, într-o perioadă de timp cuprinsă între 6 luni și 2 ani.

Tratament. Antibioticele sînt indicate pentru a combate infecțiile bacteriene secundare.

Prednisonul, administrat la început ca și în P.A.N. în doze de 40—60 mg/zi, oprește evoluția leziunilor, îmbunătățind starea generală și manifestările pulmonare și respiratorii. Se cunosc bolnavi care au supraviețuit 4—5 ani cu ajutorul corticoterapiei.

Radioterapia aplicată la începutul bolii, în asociere cu cortizonul, poate, după unele observații, să întîrzie în mod sensibil evoluția bolii către diseminare, fără să împiedice însă evoluția fatală a acesteia.

Arterita craniană (temporală) (Boala Horton)

Boala Horton (B.H.) este o vascularită generală, caracterizată printr-o inflamație granulomatoasă, avînd ca localizare predominantă ramurile arterei carotide și o simptomatologie cranio-facială. Denumirile de arterită craniană, temporală sau boală Horton desemnează același sindrom ; cea mai răspîndită este cea de arterită temporală ; ea corespunde primelor cazuri recunoscute, în care simptomatologia temporală era mai evidentă ; analiza sindromului arată însă că este vorba de o boală generală a țesutului conjunctiv.

Etiopatogenie. Boala apare mai frecvent la bărbați decît la femei și mai ales după 60 de ani ; nu se cunosc cazuri sub vîrsta de 45 de ani, care constituie o vîrstă extremă.

Etiologia bolii este necunoscută ; unele observații semnalează însă apariția ei după o stare infecțioasă (amigdalită, sinuzită, infecții dentare, erizipel sau gripă).

Patogenia bolii este presupusă ca fiind aceea a tuturor colagenozelor și mai ales a poliarteritelor. În sprijinul acestei opinii pledează sindromul umoral și aspectul morfopatologic.

Morfopatologie. Deși tabloul clinic polarizează atenția către arterele cranio-faciale, examenele anatomopatologice sistematice dovedesc existența unei panarterite diseminate, care cuprinde cele mai variate teritorii vasculare : aorta, arterele subclavii, carotide, coronare, iliaice, femurale, mezenterice, pulmonare, renale etc. Nici venele nu sînt cruțate, ele devenind uneori sediul unor flebite și tromboze (Cooke și colab.).

Procesul panarteritic menționat are cele mai importante modificări inflamatoare în medie, unde focarele de necroză fibrinoidă și transformare granulomatoasă sînt maxime ; aici necroza fibrinoidă se întinde în arii, în care fibrele elastice și mai cu seamă lama elastică internă sînt distruse ; acestor aspecte li se adaugă o infiltrație celulară, în care deosebit de caracteristică este prezența celulelor gigante.

În adventice predomină infiltrația celulară, în special cu polimorfonucleare și plasmocite, în timp ce *vasa vasorum* sînt obstruate.

În intimă procesul proliferativ poate duce la tromboze și obliterări vasculare.

Simptomatologie. În ansamblu, boala prezintă un stadiu prodromal, după care perioada de stare se conturează prin simptome generale, tulburări vasculare, un sindrom reumatismal și semne biologice de evoluție. Totuși, după stadiul prodromal se pot distinge 3 perioade în dezvoltarea B.H. : 1) stadiul durerilor de cap ; 2) stadiul complicațiilor oculare ; 3) stadiul complicațiilor generale sau sistemice.

Stadiul prodromal. Primele simptome ale bolii nu au nimic caracteristic ; este vorba de ascensiuni febrile, dureri musculare și osoase, anorexie și pierdere în greutate. Desigur că în acest stadiu, raționamentul clinic nu se poate îndrepta către B.H.

Simptomele generale. Manifestările menționate în stadiul prodromal se accentuează ; ele devin mai caracteristice pentru o boală generală, sistemică, progresivă, de origine necunoscută.

Astenia devine intensă, anorexia constantă, iar pierderea în greutate este de ordinul a 6—7 kg în cîteva luni ; febra este persistentă, cu valori moderate sau ridicate.

Durerea de cap este simptomul dominant în prima parte a evoluției bolii ; bolnavii o descriu ca intensă, sfredelitoare, de o singură parte a craniului și mai puternică în timpul nopții decît ziua ; cel mai adesea nu răspunde la medicația antinevralgică. Durerea cuprinde pielea capului, fața, maxilarele, ochii și articulațiile temporo-mandibulare. În linii generale, la cap se întîlnesc două categorii de simptome, caracteristice localizărilor vasculare mai importante : simptome temporale, datorite lezării și obstrucției ramurilor arterei temporale, și oculare, datorite lezării și obstrucției ramurilor arterei oftalmice.

Sindromul arterei temporale este, de cele mai multe ori, la început unilateral și mai târziu bilateral.

La inspecție, acești bolnavi prezintă pe traiectul arterei temporale o infiltrație edematoasă, caldă și foarte dureroasă la atingere. Palparea traiectului arterei indică existența unui cordon cu nodozități și dispariția pulsațiilor.

Durerile sînt hemicraniene, profunde sau superficiale, de o intensitate neobișnuită; ele pot fi descrise ca niște arsuri, ca niște lovituri de ciocan, lancinante sau sfredelitoare. Aceste dureri permanente prezintă exacerbări nocturne, cînd pot ajunge la paroxism. Durerile pot deveni atroce după tuse, strănut sau numai la o atingere exterioară anodină: pieptănat, atingerea urechii, punerea pălăriei etc. Răceala poate declanșa aceeași exacerbare a durerilor.

După un interval de 2—4 săptămîni de la debut, cînd vasele temporale au devenit proeminente, sinuoase și nepulsabile, sindromul algic se liniștește, apare o „vindecare” clinică, vasul fiind obstruat, sclerosat, indolor.

Sindromul arterei oftalmice este destul de frecvent și cel mai periculos, putînd duce la orbire completă, unilaterală sau bilaterală, cu caracter definitiv. După o perioadă de cefalalgie intensă apar fenomenele clinice datorite fie oftalmoplegiei, fie lezării vaselor nervului optic sau retiniene. Diplopia poate apărea timpuriu sau într-un interval de 8 săptămîni de la începutul cefaleei, ca urmare a atingerii oculomotorului comun sau a celui extern. După această perioadă de tulburări oculare motorii, dispare percepția luminoasă; în lipsa tratamentului, această tulburare, parțială la început și unilaterală, devine, într-un interval de 1—4 săptămîni, completă și bilaterală. În acest mod se instalează o cecitate completă.

Examenul oftalmoscopic pune în evidență un edem al retinei și o atrofie progresivă a nervului optic (nevrită retrobulbară acută), ca urmare a obliterării arterei centrale a retinei.

Sindromul vascularitei sistemice poate să constituie ultimul stadiu al evoluției bolii sau să caracterizeze unele forme atipice ale bolii, procesul vascularitic predominînd în diferite sectoare ale organismului.

Dintre vasele cranio-faciale, mai frecvent interesate, producînd o simptomatologie caracteristică, menționăm: *arterele occipitale*, cu nevralgii occipitale sau cervico-occipitale; *arterele faciale*, cu nevralgii faciale; *arterele linguale*, cu dureri și tumefieri ale limbii; *artera maxilară internă* (foarte frecvent), cu dificultate la deschiderea gurii și la masticatie; *artera tiroidiană superioară*, cu dureri faringiene și disfagie; *arterele cerebrale*, cu tulburări neurologice sau neuropsihice variate.

Manifestările vasculare extracraniene pot fi constituite din cele mai diferite visceropatii, unele dintre ele cu evoluție rapidă, mortală (infarct de miocard, infarct gastric, mezenteric, renal, ischemia membrilor inferioare, mielopatie ischemică ș.a.).

Sindromul pseudoreumatismal, este caracterizat prin artralгии și dureri musculare și vertebrale. Topografia rizomelică destul de frecventă a durerilor (cervico-scapulare, cervico-brahiale, lombo-sciatice), cu reducerea mobilității umerilor și a șoldurilor, realizează un tablou clinic foarte asemănător cu cel din pseudoartrita rizomelică.

Semnele biologice. Aceste semne nu au caracteristici diferite comparativ cu cele întâlnite în inflamațiile generale.

V.S.H. este foarte accelerată, ajungând la 100 mm/1 oră.

Hemograma arată o anemie hipocromă, uneori însoțită de leucocitoză, fără eozinofilie.

Electroforeza pe hîrtie pune în evidență o creștere a α_1 -globulinelor și a α_2 -globulinelor.

Diagnostic. *Diagnosticul pozitiv* se face pe baza constatării simptomatologiei, temporale, craniene și sistemice, asociată cu testele de evolutivitate pozitive. Diagnosticul de certitudine se face prin examenul biopsic al unei artere interesate (artera temporală sau, cel mai frecvent, artera occipitală).

Diagnosticul diferențial în faza prodromală se face cu diferitele reumatisme inflamatoare și mai ales cu pseudopoliartrita rizomelică, în care însă starea generală este puțin modificată, iar semnele vasculare lipsesc.

Evoluție și prognostic. În afară de unele cazuri, sindromul algic sau pseudoreumatismal poate domina tabloul clinic timp de săptămîni sau luni.

O dată cu apariția semnelor de lezare a arterei temporale, dacă nu se instituie terapia, survine pierderea vederii, monolaterală în 50% din cazuri și bilaterală în 25% din cazuri.

Cortizonoterapia aplicată corect reduce considerabil riscurile tulburărilor vizuale; dintre bolnavii corect tratați, aproximativ 10% ajung la cecitate, în timp ce bolnavii netratați ajung la această infirmitate în aproape 25% din cazuri. Dacă însă cecitatea apare în timpul tratamentului, ea rămîne definitivă (Birkhead). Nu există nici o corelație între gravitatea semnelor clinice de arterită temporală și evoluția către cecitate; de aceea, tratamentul trebuie aplicat extrem de scrupulos, în toate cazurile.

Procesul de inflamație arterială se stinge în mod spontan într-un interval de timp care variază între 6 luni și 2 ani. Recăderile și recidivele sînt însă posibile.

În general, prognosticul vital este bun. Cei mai mulți bolnavi se vindecă după 1—3 ani de la debutul bolii. Totuși, aproximativ 15% dintre bolnavi mor prin accidente vasculare viscerale (cerebrale, miocardice, mezenterice etc.).

Tratament. Tratamentul cortizonic. Acesta este esențial. El controlează simptomatologia generală, dezvoltarea proceselor arteritice și împiedică complicațiile oculare sau viscerale.

Tratamentul de atac se face cu Prednison, în doze de 40—60 mg/zi, care se mențin pînă cînd simptomele generale și viscerale dispar.

Tratamentul de întreținere se face prin scăderea, la început treptată, a dozelor, ajungîndu-se la 10—15 mg. Prednison/zi, doze menținute cîteva luni, pînă cînd V.S.H. și celelalte semne biologice se normalizează. Cantitatea de medicament în perioada de întreținere trebuie stabilită controlînd evoluția bolii, astfel încît testele biologice să marcheze o descreștere constantă. În caz de recădere sau reidivă, terapia cu doze ridicate este reluată imediat.

Tratamentul anticoagulant. Destul de multe observații semnaleză o îmbunătățire a efectelor cortizonoterapiei prin asocierea cu heparină. Acest tratament poate fi aplicat după indicațiile menționate la tratamentul P.A.N.

Alte măsuri terapeutice. Medicația vasodilatatoare, ca și infiltrația ganglionului stelat, recomandate de unii autori, par lipsite de eficacitate.

Rezecția arterei temporale, făcută în scop biopsic, este urmată, de foarte multe ori, de dispariția manifestărilor de boală, fenomen curios, asemănător cu cel constatat în poliartrita reumatoidă după sinovectomie. Pentru mai multă prudență, însă, este bine să se continue cortizonoterapia pînă la remisiunea completă.

Arterita arcului aortic

(Boala fără puls; boala Takayasu; arterita femeilor tinere)

Arterita arcului aortic este un sindrom rar, constituit din combinația neobișnuită a unor tulburări oftalmice și absența pulsului la arterele radiale; substratul lezional al sindromului îl constituie procesul arteritic al arcului aortic și al uneia sau mai multora dintre ramurile arteriale mari care pornesc din acest arc, foarte aproape de originea lor.

Etiologie. Este o boală rară, a cărei cauză nu se cunoaște. Apare aproape exclusiv la femeile tinere. Toate observațiile privesc femei tinere în perioada genitală activă — între 18 și 43 de ani.

În comunicarea originală japoneză a lui Takayasu, sindromul era prezentat ca apărînd în condiții favorabile mecanismelor hiperergice; totuși, această presupțiune nu a putut fi confirmată pînă în prezent.

Morfopatologie. Procesul lezional constă într-o *panarterită* segmentară, cu țesut granulomatos și celule gigante, a arterelor elastice care provin din arcul aortic sau din aorta toracică. Necroza fibrinoidă apare în tunica medie, iar adventicea și media sînt infiltrate cu limfocite și plasmocite. În principal, leziunea constă într-o stenoză inflamatoare și proliferativă, care diferă de trombangeita obliterantă.

Simptomatologie. Datorită irigației insuficiente a jumătății superioare a corpului și dezvoltării vaselor colaterale din jumătatea inferioară, se ajunge la o scădere a presiunii arteriale în membrele superioare și la o ridicare a acesteia în membrele inferioare. Această hipertensiune poate fi legată și de scleroza arterelor renale.

Simptomele generale. Cel mai adesea boala începe insidios, cu febră moderată, fatigabilitate și pierdere în greutate.

Simptomele cardio-vasculare sînt cele mai importante și mai caracteristice.

Absența pulsului la radiale și carotide apare mai ales cînd sînt interesate arterele subclavii; presiunea arterială este absentă sau scăzută. În ciuda acestor tulburări vasculare evidente, semnele de ischemie a membrelor inferioare sînt absente sau minime.

Hipertensiunea arterială în membrele inferioare poate fi relativă, în comparație cu membrele superioare, sau absolută, cînd se supraadaugă și un proces hipertensiv secundar leziunilor arterelor renale.

Insuficiența coronariană apare mai ales cînd sînt interesate orificiile arterelor coronare, de multe ori avînd un caracter foarte sever.

Insuficiența ventriculară stîngă se datorește fie leziunilor coronariene; fie hipertensiunii arteriale secundare. La baza inimii se poate percepe un suflu „în jet”, de tonalitate înaltă, continuu sau în timpul sistolei.

Ischemia capului și a gîtului. Fenomene ischemice de gravități diferite apar cînd procesul arteritic cuprinde carotidele.

Insuficiența irigației cerebrale se traduce prin *dureri de cap, sincope, reducerea acuității vizuale, confuzie mintală și convulsii*. Aceste tulburări apar mai ales în timpul unui efort fizic precipitat sau durabil și de intensitate mare. Uneori, apar *hemiplegii*. *Examenul fundului de ochi* pune în evidență anastomoze arteriovenoase și o aglomerare de vase dilatate în formă de coroană. În cadrul tulburărilor oculare se notează și ambliopia progresivă. *Tulburări de masticatie* sînt înregistrate mai ales sub forma destul de caracteristică a „claudicației intermitente a mușchilor masticatori”.

Examenul de laborator. Probele de laborator sînt constant modificate, semnificînd în același timp caracterul evolutiv al bolii și substratul ei imunologic.

Hemograma pune în evidență o anemie și o leucocitoză.

V.S.H. este constant ridicată, cu valori importante.

Hipergammaglobulinemia este și ea un test caracteristic, martor al dezordinii imunologice.

Diagnostic. *Diagnosticul pozitiv* nu ridică probleme, datorită simptomatologiei curioase, unică în felul ei. Absența pulsului, hipotensiunea la membrele superioare, tulburările ischemice ale capului, apărute fără istoric, la o femeie tânără, asigură diagnosticul.

Diagnosticul diferențial se face cu anevrismele aortice (predominante la bărbat și vizibile radiologic), cu arteritele sifilitice (cumul de simptome de sifilis terțiar și serologic pozitivă) și diferite sindroame mediastinale, de cauze tumorale sau infecțioase care pot fi puse în evidență prin examenul radiologic.

Evoluție și prognostic. Boala evoluează progresiv către insuficiența cerebrală și cardio-vasculară. Uneori însă, capacitatea individuală sau evoluția lentă a bolii permit constituirea unei circulații colaterale adecvate, evoluția fiind mai lentă și prognosticul mai favorabil.

Tratament. Nu există un tratament patogenetic eficace. Terapia antiinflamatoare cortizonică nu se dovedește eficace. Tratamentul este simptomatic, menit să combată manifestările ischemice cu ajutorul vasodilatatoarelor și al anticoagulantelor.

Colagenopatia hidralazinică

Colagenopatia hidralazinică (C.H.) constituie un sindrom articular și biologic asemănător poliartritei reumatoide și L.E.D., survenit în urma unui tratament cu hidrazino-ftalazină.

Etiopatogenie. Sindromul se instalează la bolnavii care primesc o perioadă mai îndelungată hidralazine, pentru tratamentul bolii hipertensive. Cea mai rapidă apariție a sindromului a fost observată după 2 luni de tratament, cea mai tardivă după 2 ani; în medie, sindromul apare după 1 an de tratament.

Incidența acestui sindrom iatrogen este destul de mare: după statisticile americane, aproximativ 10% dintre bolnavii tratați cu hidralazină un timp mai îndelungat. Nu există nici o predilecție de sex sau vîrstă, după cum nu are importanță etiopatogenică nici forma de hipertensiune. Uneori, se descrie o anumită predilecție a manifestărilor clinice: forma pseudolupică a sindromului apare la bărbați și forma reumatoidă la femei. Această afirmație necesită încă verificări.

Cele mai multe argumente pledează în favoarea unei tulburări imunitare, la un organism hipersensibilizat la medicamentul respectiv. În acest sens se înscriu reacțiile inflamatoare caracteristice, infiltratele limfocitare găsite mai ales în mușchi, prezența necrozei fibrinoide și,

în special, descoperirea unor anticorpi antihidralazină (Heine și Friedman).

Morfopatologie. Leziunile morfologice sînt foarte asemănătoare cu cele din P.R. și L.E.D.: reacții inflamatoare subsinoviale, infiltrate limfocitare în mușchi, necroză fibrinoidă în arteriole și noduli reumatoizi subcutanați. Tendința sclerogenă este foarte discretă, ceea ce explică reversibilitatea procesului.

Simptomatologie. Simptomele generale. După un tratament mai îndelungat cu hidralazină (administrată ca atare sau asociată cu Hiposerpil sub formă de Hipazin), bolnavul începe să facă o *febră neregulată*, uneori cu valori foarte ridicate (39°), să prezinte o stare de astenie intensă, anorexie și pierdere importantă în greutate.

Sindromul articular. În raport cu gravitatea formei clinice, legată în primul rînd de continuarea tratamentului după apariția fenomenelor de hipersensibilizare, poate fi constatat și sindromul articular. Artralgiile sînt primele manifestări ale bolii care însoțesc fenomenele generale amintite. Poliartrita reprezintă o formă mai gravă de evoluție. Ea se traduce prin tumefierea, roșeața și căldura locală crescută la nivelul articulațiilor interesate. Articulațiile cel mai frecvent afectate sînt cele interfalangiene proximale, creînd aspectul de „deget în fus”, care, împreună cu redoarea articulară, realizează forma reumatoidă a bolii, foarte asemănătoare cu poliartrita reumatoidă.

Sindromul cutanat. Manifestările cutanate sînt foarte asemănătoare cu cele din L.E.D., observîndu-se eritemul facial dispus în formă de fluture.

Atingerile viscerele. Simptomele care traduc atingerile viscerele sînt cu totul asemănătoare celor din L.E.D.: pleurezii, pericardite, pneumopatii, adenopatii, splenomegalie, nefropatie.

Evoluție și prognostic. În general, sindromul se vindecă după întreruperea tratamentului ftalazinic, într-un timp variabil în funcție de gravitatea leziunilor existente; cu cît leziunile de necroză fibrinoidă vor fi mai numeroase, cu atît și evoluția procesului patologic va fi mai îndelungată.

De obicei, sindromul dispare în interval de cîteva săptămîni sau cîteva luni de la sistarea administrării hidralazinei. Cînd leziunile au fost însă profunde, corespunzător unor tulburări imunologice mai complexe, chiar și după 3—4 ani de la suprimarea toxicului mai pot persista unele simptome, ca artralgiile, stări subfebrile, accelerarea vitezei de sedimentare etc.

La bolnavii care au prezentat sindromul hidralazinic, orice reluare a tratamentului este urmată de o recidivă, care apare după cîteva zile sau cîteva săptămîni.

Tratament. Esențial în terapia C.H. este *suprimarea medicamentului sensibilizant*.

Corticoterapia, în doze moderate (15—30 mg/zi), grăbește procesul vindecării. Medicația cortizonică, în doze de întreținere mici (10 mg/zi), este indicată mai ales în cazurile rezistente, când persistă unele semne clinice și biologice reziduale.

Dermatomiozitele

Definiție și generalități. Dermatomiozita (D.M.) este o boală cu evoluție lentă, subacută sau cronică, de origine necunoscută, caracterizată prin edeme, leziuni cutanate și inflamația nesupurativă a unor grupe de mușchi striati.

Denumirile acestei boli sînt multiple: *polimiozită* (cînd leziunile cutanate sînt absente sau minime), *poikilodermatomiozită* (o formă cronică a bolii), *neuromiozită* etc. A existat tendința ca să se facă o distincție între dermatomiozită și polimiozită. În ultimii ani însă, majoritatea cercetătorilor consideră că ambele denumiri sînt sinonime; examenele electromiografice, histologice și enzimatice dau aceleași rezultate și în cazurile în care există leziuni cutanate (dermatomiozită), și în cele în care lipsesc (polimiozită). Termenul de neuromiozită scoate în evidență existența unui țesut inflamator în jurul nervilor periferici și o degenerare a axonilor terminali.

Cadrul nosologic al bolii a ridicat unele probleme care au făcut necesară o clasificare a principalelor forme clinice.

Una dintre cele mai simple și mai utile clasificări ni se pare cea a lui Poscher :

1. Primară (idiopatică) :
 - acută
 - cronică
 - subacută
 } sclerodermatomiozită, poikilodermatomiozită
2. D.M. combinată cu alte colagenoze : L.E.D., sclerodermie, P.A.N., poliartrită reumatoidă etc.
3. D.M. asociată cu tumori maligne.

Etiopatogenie

Incidență. D. M. este o boală rară, dar incidența ei exactă nu este ușor de apreciat. Dacă în literatură sînt consemnate aproape 700 de cazuri, nu este lipsită de interes curba mereu crescîndă a cazurilor noi înregistrate la clinicile „Mayo” : în 1916—1950 se descoperă 6 cazuri noi pe an ; în perioada 1950—1956 se descopereau 17 cazuri noi și

numai în anul 1953, 23 de cazuri (Christianson și colab.). Explicația acestui fenomen poate fi găsită în cunoașterea mai bine a bolii și diagnosticarea ei mai frecventă (56).

Vîrsta și sexul. Boala apare la orice vîrstă, la ambele sexe; totuși se remarcă absența ei în prima copilărie. Se poate întîlni de la vîrsta de 3 ani și prezintă vîrfuri de incidență maximă între 5 și 15 ani și între 30 și 50 de ani (Pearson, 1962). O serie de lucrări susțin o preponderență a bolii în copilărie; totuși, în general, se consideră că numai 20% din cazuri au vîrste sub 15 ani (226).

Asocierea cu cancerul. După diferite statistici, incidența acestei asocieri se situează între 13 și 26%. Tumorile maligne se constată de 5 ori mai frecvent la bolnavii cu dermatomiozită decît în rîndurile populației obișnuite. Cel mai adesea este vorba de un carcinom gastric, mamar, bronhopulmonar sau urogenital; în afară de aceste tumori, noi am întîlnit și cancere tiroidiene și sarcoame. Se descriu de asemenea limfoame maligne, leucemii, mieloame multiple, disgerminoame ale ovarului etc. Foarte frecvent tratamentul neoplasmului poate aduce o ameliorare sau o vindecare a dermatomiozitei.

Patogenie. Nu se cunosc prea multe amănunte cu privire la patogeniza D.M. După unii cercetători, ea ar reprezenta o discrazie secundară unei afecțiuni obscure a țesutului conjunctiv (Pfeiffer). Alte lucrări semnalează deficitul în vitamină E, implicația unor stări infecțioase, în special de origine streptococică, a agenților fizici și a variațiilor tulburări hormonale.

O ipoteză plauzibilă este susținută de Kampmeier, care, axat pe asocierea frecventă a D.M. cu alte colagenoze, consideră că baza imunologică a acestora este comună, tablourile clinice variind în funcție de țesutul lezat cu preponderență (152). Ziff crede că este vorba despre o tulburare genetică, care acționează asupra țesutului conjunctiv (322). Asocierea cu neoplasmele sugerează un mecanism autoimun (Grace și Dao).

Morfopatologie

Leziunile pielii. Aspectul microscopic este asemănător cu cel din L.E.D.: atrofia epidermului, edem al stratului bazal, infiltrate celulare în derm, cu predominanța limfocitelor, precum și zone de degenerescență fibrinoidă în pereții arteriolelor și în substanța fundamentală a țesutului conjunctiv.

Leziuni musculare. Fibrele musculare suferă, în unele zone, un proces de degenerescență caracterizat prin: dispariția striatiilor, înmulțirea nucleilor sarcolemali; modificarea cromatofiliei etc.;

în țesutul interstițial se găsesc infiltrate celulare, formate mai ales din limfocite.

Leziunile viscerele. Ca expresie a afectării generalizate, sistemice, a țesutului conjunctiv se găsesc leziuni infiltrative și degenerative în interstițiul celor mai variate organe: inimă, rinichi, tub digestiv, limfoganglioni, ficat, splină etc.

Simptomatologie

Uneori, *debutul acut* al bolii sugerează o boală infecțioasă; alteori, afecțiunea începe insidios, fără manifestări prodromale.

Simptomele generale. Când debutul nu este acut, și aceasta este cea mai obișnuită alternativă, se constată o *febră moderată*, anorexie, oboseală și pierderea în greutate.

Manifestările cutanate pot să preceadă, să urmeze sau să survină concomitent cu cele musculare.

În *faza inițială*, bolnavii au o expresie tristă, parcă ar fi înlăcrimați, cu un edem și o colorație liliachie (heliotropă), limitate la pleoape și la zona periorbitală. Această colorație poate fi trecătoare sau durabilă și se poate extinde la restul feței, la ceafă, torace, umeri, spate, pe fața dorsală a mâinilor și a degetelor, la coate și genunchi, mai ales pe suprafața de extensie a membrelor. Este de remarcat de asemenea, frecvența mai mare a eritemului cutanat pe suprafețele expuse la lumina soarelui. Zone de edem, eritem purpuric și telangiectazii se găsesc destul de frecvent la vârful degetelor, în spațiul periungheal.

După câteva săptămâni sau luni se poate constata o transformare a aspectului leziunilor cutanate amintite: zonele eritematoase capătă luciu, pielea se subțiază, apar telangiectazii în zone de atrofie cutanată, cu hiperpigmentare sau lipsite de pigment. Aceste semne sînt deosebit de caracteristice, considerate chiar specifice, cînd se localizează la degete, purtînd numele de *fenomenul Henck-Gottron*, care, mai precis, constă în mici pete atrofice, cu telangiectazii pe tegumentele periarticulare ale degetelor, în dreptul articulațiilor medio-falangiene și interfalangiene distale.

Acrocianoză și fenomene Raynaud se constată aproximativ în 20% din cazuri. În aceeași proporție se remarcă și o fotosensibilitate a tegumentelor.

În afară de manifestările eritematoase caracteristice se pot întîlni cele mai diferite leziuni: psoriazice, buloase și veziculare, eritematoase, nodoase, urticariene, erupții purpurice ș.a.

Stadiul tardiv. Cele mai multe dintre semnele clinice din acest stadiu se întîlnesc și în dermatomiozita cronică. Astfel, se poate constata o indurație a pielii datorită unei îngroșări scleredematoase, dis-

pusă atît la față, cît și la extremități. Această formă, denumită uneori și *sclerodermatomiozită*, poate fi observată la capătul unei evoluții acute sau de la început, în formele cronice. De multe ori se simte turgorul crescut al tegumentelor, care au un aspect lucios, palid sau eritematos.

Un tablou clinic mai deosebit îl constituie zonele de atrofie a pielii, cu o rețea eritematoasă, căreia i se asociază pigmentarea și telangiectaziile. Acest aspect polimorf, destul de asemănător cu cel din radio-dermite, conferă bolii denumirea de *poikilodermatomiozită*.

În unele cazuri se formează depozite calcare în țesutul subcutanat, în mușchi, fascii și tendoane, luînd aspectul unor noduli rotunjiți, cu diametre de circa 0,5 cm, sau al unor plăci dure. Cînd procesul de calcifiere este foarte extins, se realizează aspectul de *calcinoză universală*. În mod obișnuit, procesul de calcinoză cruță fața și ceafa, avînd predilecție deosebită pentru brațe, trunchi și coapse. Calcinoza evoluează, de cele mai multe ori, cu o osteoporoză marcată a scheletului.

Biopsia pielii. Pielea nu arată modificări diferite de cele din alte dermatite cronice; se poate remarca mai ales îngroșarea fasciculelor de fibre colagene.

Leziunile mucoaselor. În aproximativ 25% din cazuri se găsesc leziuni ale limbii, gingiilor, mucoasei bucale, faringiene și laringiene; aceste leziuni iau aspectul de edem, pete eritematoase, atrofii și eroziuni crustoase.

Manifestările musculare. Corespunzător unei miozite inflamatoare apar manifestări clinice, electrice și biologice. Aceste manifestări sînt deosebit de importante, deoarece au un rol hotărîtor în diagnostic, dacă se ține seamă și de faptul că, uneori, manifestările cutanate pot lipsi (polimiozită).

Manifestările clinice sînt reprezentate de dureri de intensitate variată, scăderea forței musculare, atrofie musculară și, cu timpul, retracții musculare, care la început limitează și mai tîrziu suprimă mișcările articulațiilor. Procesul miozitic este cel mai adesea bilateral și simetric, interesînd în mod special gîtul, centurile scapulară și pelviană. În afară de aceste grupe musculare, poate fi lezat orice mușchi striat.

Frecvența cu care sînt lezate diversele grupe musculare este diferită. După Pearson (1962), mușchii proximali ai membrelor inferioare sînt lezați în 97% din cazuri, cei ai extremităților superioare în 80% din cazuri, flexorii cefei în 63%, mușchii deglutiției în 60%, mușchii distali ai extremităților în 42% din cazuri și cei faciali în 12% (225). Un tablou clinic destul de caracteristic îl constituie atrofia mușchilor coapselor și a brațelor, însoțită de disfagie și disfonie. Tulburările de deglutiție și de respirație pot avea o gravitate deosebită. Mai puțin



Fig. 31. — Dermatomiozită.

Formă predominant miozitică (polimiozită). Atrofie musculară la nivelul membrelor inferioare.

frecvent afectați sînt mușchii feței, esofagului, diafragmei, ai sfincterelor, mușchii externi ai ochiului ș.a.

Tulburările electrice. Nu există modificări ale contractilității electrice și galvanice a mușchilor. Cronaxia este normală sau crescută.

Electromiograma este însă profund alterată. Față de miopatiile distrofice primitive, în D.M. se întâlnește o mai mare tendință la potențiale de fibrilație.

După Lapovsky se constată următoarele tulburări electromiografice caracteristice: 1) o instabilitate extremă la inserția acelor, cu trăsături de potențiale fine, persistente pentru perioade mai lungi; 2) prezența de potențiale de fibrilație în repaus; 3) prezența de potențiale extrem de slabe, de obicei cu o durată nu mai mare decît a traseelor de fibrilație, dar cu un voltaj mai înalt (sute de microvolți); 4) reducerea interferențelor la contracții voluntare moderate.

O mențiune necesară: nu există deosebiri specifice între aspectele electromiografice din D.M. și cele din

alte colagenoze. Electromiograma este necesară pentru că poate determina porțiunile musculare cele mai lezate, fiind astfel folositoare pentru a fixa locul examenului biopsic.

Biopsia musculară. Examenul histologic arată o reacție inflamatoare a țesutului interstițial și leziuni degenerative și necrotice ale fibrelor musculare, în proporții variabile. Principalele leziuni sînt localizate perivascular: numeroase limfocite, plasmocite și histiocite, care invadează în perimisium și endomisium. În formele cronice, infiltratele celulare sînt înlocuite cu fibroză.

Examenenele histochimice. Cu ajutorul metodei Hotchkiss-MacManus se pune în evidență alterarea mucopolizaharidelor. Reacțiile cu iod coloidal și albastru de toluidină arată alterări ale acidului hialuronic.

Sindromul muscular biologic este caracterizat prin *hipercreatinemie*, care poate ajunge la valori foarte mari (1 000 mg/24 de ore, față de normalul de 200 mg, la bărbat, și de 400 mg la femei și copii).

De asemenea, se pot constata o scădere a fierului seric și o mărire a lactacidemiei, fenomene care traduc tulburări profunde ale metabolismului muscular.

Manifestările viscerale. Atingerile viscerale sînt în general discrete în D.M. primară (necanceroasă). Lipsa leziunilor renale contrastează, de pildă, cu gravitatea acestora în L.E.D. și sclerodermia malignă. Totuși, pot fi semnalate unele simptome care arată grade diferite de atingere viscerală.

Aparatul cardiovascular. Se pot constata o tahicardie disproporționată față de febră, o mărire a ariei cardiace, hipertensiune arterială, o prelungire a intervalelor *P-R*, *Q-T* și a complexului *QRS* pe electrocardiogramă, fenomene Raynaud, telangiectazii la vârful degetelor (periungheal și în patul unghiilor) etc.

Tubul digestiv. Dintre semnele de afectare a tubului digestiv se înregistrează disfagie, ulcere gastrice și esofagiene, întovărășite de dureri abdominale și tendința la hemoragii și perforații; deși cortizoterapia poate contribui la aceste tulburări, deseori sînt consemnate și manifestări spontane datorite (după Boylan și Sokoloff), leziunilor scleroase ale arterelor mici și ale arteriolelor (30).

Tulburările oculare constau în conjunctivite, irite, exoftalmie și paralizii ale oculomotorilor, leziuni retiniene (distensie venoasă, hemoragii și arii cu exsudat, denumite „noduli disorici” sau *citoid bodies*, care însă se găsesc și în alte colagenoze).

Forme clinice. În afară de formele de D.M. acută și cronică, descrise la tabloul clinic, ca și de cele cuprinse în clasificarea introductivă, se pot contura separat D.M. în copilărie și cea secundară neoplaziilor.

Dermatomiozita copilăriei. Simptomatologia de bază este asemănătoare; totuși, se poate constata un *sindrom digestiv și abdominal*, cu dureri, greață, diaree sau constipație, încă de la începutul bolii. Tendința de calcinoză este de asemenea mai accentuată la copii, ca și incidența formelor sclerodermatozice și cu osteoporoză.

Dermatomiozita neoplazică. D.M. poate preceda cu câțiva ani sau poate să apară consecutiv procesului neoplazic. Se descriu uneori manifestări cutanate floride și mai ales *pruritul*, care ar fi foarte caracteristic, ca și corelația dintre tratamentul cancerului și evoluția D.M.

Examenele de laborator. În formele acute, hemograma arată o leucocitoză (10 000—15 000 de elemente/mm³), o eozinofilie în 25% din cazuri și o limfopenie relativă, iar în formele cronice, o anemie moderată.

V.S.H. este accelerată proporțional cu gradul de evolutivitate a bolii.

Electroforeza este modificată în mod inconstant ; serumalbuminele sînt scăzute, iar α_2 - și γ -globulinele sînt crescute.

Testele imunologice sînt puțin caracteristice ; complementul seric este redus, iar în unele cazuri pot fi găsite celule lupice (5%), factorul reumatoid (7%), anticorpi anti-ADN (6%).

Testele enzimologice prezintă modificări relativ importante. Transaminaza glutamic-oxalacetică este crescută proporțional cu gradul de evolutivitate a bolii și există de asemenea o creștere a aldolazei serice, a dehidrogenazei lactice și a izomerazei fosfohexozice.

Testul de toleranță la creatină este caracteristic modificat. În timp ce un individ normal reține 70—80% din doza orală de 1,32 mg hidrat de creatină, la un miozitic, această doză de creatină este eliminată ca atare, deoarece nu poate fi excretată lent prin urină, sub formă de creatinină.

Raportul dintre creatinina și creatina urinară în mod normal este de 5—10/1 ; în D.M. acest raport este inversat : 1/5—10.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv se face în general fără dificultate, dacă există manifestări cutanate, cu atingeri simetrice ale grupelor musculare proximale, fără leziuni viscerale importante. Situația este mai dificilă cînd lipsesc leziunile cutanate, deosebirea de mio-patii, neuropatii și colagenoze întîmpinînd dificultăți serioase. În aceste cazuri examenul biopsic, electromiograma, testele enzimaticice și cel de toleranță la creatinină sînt indispensabile.

Diagnosticul diferențial. De cele mai multe ori, confuziile sînt posibile cu miopatiile și colagenozele.

Miopatiile primare se deosebesc prin absența leziunilor cutanate, a fenomenelor Raynaud, a disfagiei, ca și prin examenul electromiografic. Pe lîngă aceste semne diferențiale față de *distrofia musculară progresivă* (foarte asemănătoare clinic cu D.M.), în *Myasthenia gravis* se întîlnesc diplopia și ptoza oculară, care se pot însă atenua prin prostigmină și repaus.

Miopatia cortizonică se caracterizează prin zone dispartate de vacuolizare a fibrelor musculare, proliferarea nucleilor sarcolemiei și creatinurie. Cea mai semnificativă este însă asocierea cu celelalte semne de hiperkorticism, dintre care sindromul Cushing ocupă locul principal.

În *alte miopatii*, secundare hipertiroidismului, mixedemului, sarcoidozei, sindromul miozitic este pe planul al doilea, față de celelalte simptome.

bile, menite să limiteze subluxațiile sau dislocările articulare invalidante. Subliniem importanța hotărâtoare a acestor măsuri, care ne-au dat rezultate multumitoare.

Tratamentul medicamentos. *Tratamentul antalgic.* Acest tratament este necesar pentru a suprima durerea. Cel mai obișnuit medicament este *acidul acetic-salicilic*, care, în funcție de intensitatea durerii, se administrează în doze de 2 până la 6 g/zi. *Pyranul* în doze de 1—4 g/zi, poate avea aceleași efecte. Dacă nu există contraindicații, se dă *Fenilbutazol*, 0,20—0,40 g/zi. Dacă durerile sînt intense, se poate apela la *Nozinan* — 50—200 mg/zi — și, în mod excepțional, la medicația opiacee (morfină).

Tratamentul cortizonic este esențial. Cele mai multe cazuri beneficiază de acest tratament ; nu pot fi omise însă și unele cazuri refractare sau apariția unor complicații postcortizonice.

Cel mai bine răspund la corticoizi formele acute de boală ; acest tratament se menține în perioadele evolutive. În timpul remisiunilor se suprimă corticoterapia.

Prednisonul este medicamentul cel mai indicat ; se administrează în doze inițiale de 50—60 mg/zi, până la amendarea semnelor de acutizare ; apoi se reduc treptat dozele, menținîndu-se o doză de întreținere de 10—15 mg/zi, pe toată durata activității bolii. Așadar, corticoterapia poate să dureze luni sau chiar ani. Alte derivate cortizonice, ca triamcinolonul sau dexametazonul (*Superprednol*), sînt evitate, avînd ele înseși un efect miopatic.

Terapeutică auxiliară. Înainte de cortizonoterapie au fost recomandate : vitamina E, acidul paraaminobenzoic, uleiul iodat (lipiodol 40%), EDTA (acidul etilen-diaminotetraacetic), testosteronul ș.a. Este greu de apreciat eficacitatea acestor medicamente. Ele pot fi încercate, urmărind răspunsurile individuale. Antimalaricele nu par eficiente.

Fizioterapie. După perioada acută, se aplică masajul ușor, exercițiile gradate, tracțiunile ușoare și alte procedee de reabilitare, care urmăresc să prevină deformările și contracțiile.

Sclerodermia difuză

Definiție și generalități. Sclerodermia generalizată (S.D.) este o boală a țesutului conjunctiv, caracterizată prin scleroza țesutului subcutanat și a pielii, întovărășită adesea de tulburări viscerale și endocrinene.

Descrisă încă din 1754 de Cuzzio, este cunoscută mai bine după descrierea leziunilor viscerale de către Steven (1898). Klemperer și colab. o integrează în grupul „bolilor de colagen”, după care urmează studii numeroase asupra acestei boli, printre care semnalăm pe cele ale lui Molens Ferandi (1956), Dimitriu și colab. (1962), Richardson (1963) ș.a.

Denumirile care se dau acestei boli sînt variate : scleroză progresivă sistemică, dermatoscleroză, sclerodermie generalizată etc.

Etiopatogenie

Este o boală rară, care apare cel mai frecvent (75% din cazuri) între 30 și 50 de ani, cu predominanță la femei (3/1).

Condițiile de apariție. De cele mai multe ori, debutul bolii nu poate fi asociat unor cauze sau condiții determinabile. Uneori, este precedată de un episod infecțios (angină, gripă etc.) ; unele observații menționează o intoxicație arsenicală prealabilă. În esență, nu a putut fi depășit stadiul presupunerilor. Predominanța feminină a bolii poate fi tot atît de bine legată de un factor endocrin, cît și de unul genetic.

Etiologia. Nu se cunosc cauzele bolii. Multă vreme a fost incriminată etiologia paratiroidiană. Jadassohn (cit. de 187) susținea existența unei creșteri a calciului în tegumente ; Leriche o considera ca o disparatiroidie ; Berheim și Garlock (citați de 119) au afirmat existența unor leziuni paratiroidiene ; Selye (263) a reușit, în mod experimental, să producă o scleroză cutanată la șobolani prin injecții intra-peritoneale de extracte paratiroidiene. Studiile care au urmat au constatat, însă, o incidență rară a leziunilor tiroidiene, modificări nesemnificative ale bolii după paratiroidectomie, precum și absența unor tulburări în metabolismul fosfocalcic.

Patogenia. S-a emis o ipoteză patogenică destul de plauzibilă, potrivit căreia S.D. ar fi datorită unei tulburări trofice de origine nervoasă, ipoteză care se sprijine pe existența concomitentă a tulburărilor vasomotorii, pe ameliorările obținute după simpatectomii, pe unele leziuni cerebrale depistate într-un număr destul de important de cazuri, ca și pe existența unor tulburări electroencefalografice. Este incontestabil că aceste lapte au o anumită pondere în susținerea ipotezei trofoneurotice.

S-a luat de asemenea în discuție analogia dintre S.D. și fibroza pielii găsită în sindromul carcinoid (119), în care concentrațiile înalte tisulare de serotonină determină un proces sclerozant.

Cei mai mulți cercetători sînt de acord să includă S.D. printre bolile autoimune, bazîndu-se pe asemănările histologice dintre ele.

În sprijinul aceste interpretări se adaugă unele asocieri cu alte colagenoze, anumite tulburări serologice comune, creșterea γ -globulinelor și prezența unor anticorpi tisulari (244).

Morfopatologie

Leziunile de bază ale bolii constau într-o scleroză a substanței fundamentale conjunctive, predominantă la piele, dar având și determinări viscerale.

Leziunile cutanate. Uneori, leziunile scleroase pot rămâne cantonate în unele regiuni ale pielii, în aceste cazuri putându-se vorbi de o formă specială, denumită *morphea*.

La început, este vorba de un discret proces inflamator dermic, cu edem și infiltrații limfocitare perivascularare; fibrele colagene apar umflate, pierzându-și colorabilitatea lor caracteristică pentru a deveni omogene și eozinofilice. În același timp, se constată o atrofie a celulelor adipoase subcutanate, o reducere a fibrelor elastice și un spor numeric al fibrelor colagene; acestui proces i se datoresc îngroșarea și pierderea elasticității cutanate, constatate clinic. Zone de degenerescență fibrinoidă întovărășesc aspectele dermice menționate.

Vasele mici ale dermului prezintă o îngroșare a intimei prin sporiirea substanței fundamentale, dând naștere unui aspect caracteristic degenerescenței mucoide: colorarea în albastru cu hematoxină-eozină. Studiile microscopic-electronice dovedesc că în vasele normale se găsesc în intimă celule musculare netede, cu o mare capacitate de regenerare; se crede că în S.D., ca și în hipertensiunea malignă apare o proliferare a musculaturii netede vasculare și că materialul bazofilic constatat în intima vaselor ar fi rezultatul activității sclerogene a acestor celule (fig. 32).

Epidermul este atrofiat și, din cauza creșterii melaninei în stratul bazal, apare hiperpigmentat. Uneori, se întâlnesc arii telangiectazice, cu mănunchiuri mici de venule și capilare dilatate. În țesuturile moi ale falangelor distale se pot găsi depozite de calciu, semănând macroscopic cu tofii gutoși; ele pot ulceră pielea. Foliculii piloși, glandele sudoripare și sebacee sînt, într-o anumită măsură, sufocate de procesul de scleroză.

Dezvoltarea fibrelor colagene în jurul vaselor — proces foarte caracteristic pentru sclerodermie — poate duce la micșorarea lumenului vasului și ischemie în teritoriul respectiv (Mayo și Adson). Această constatare merită să fie reținută (181). Examenle histopatologice pe care am avut ocazia să le efectuăm ne-au arătat o adevărată înecare a vaselor într-o masă de țesut soleros sau pe cale de sclerozare. Această scleroză masivă perivasculară, la care se adaugă adesea procese pato-

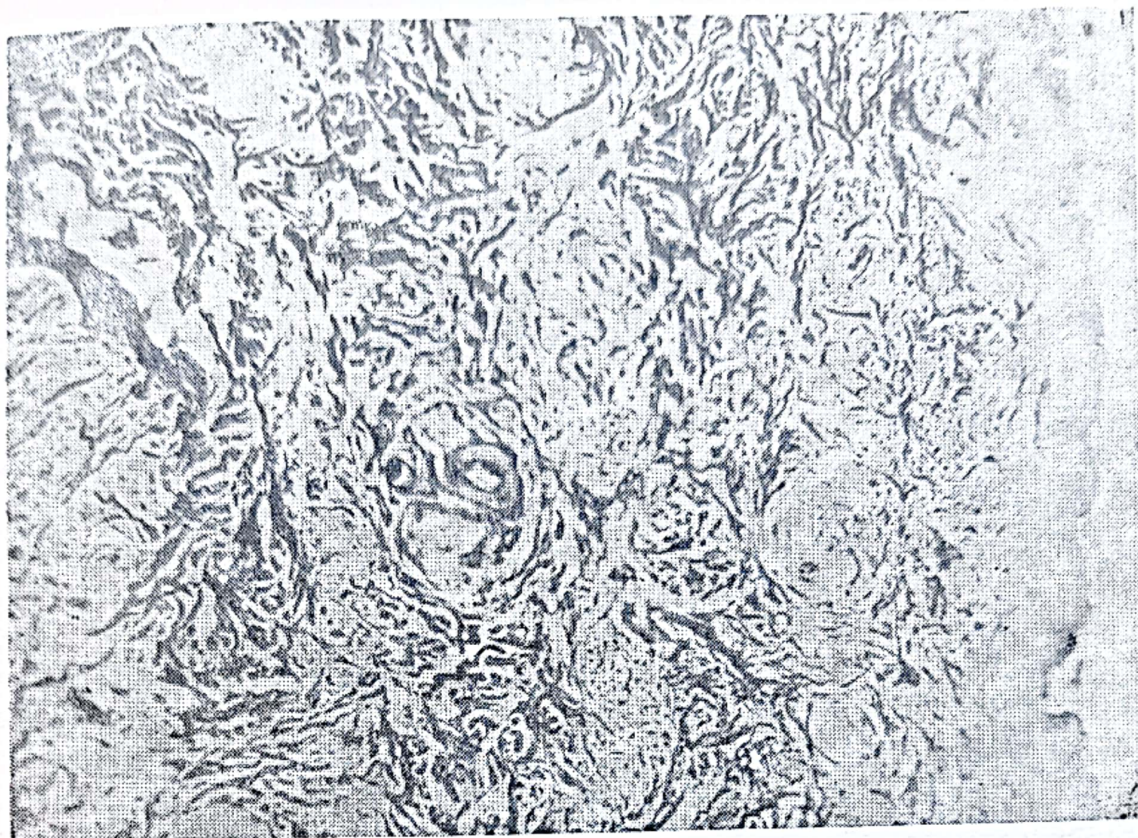


Fig. 52. — Sclerodermie.

Piele. Colorație Hotchkiss-MacManus. Porțiune din derm în care se observă o scleroză accentuată. Fibrele colagene sînt pe alocuri unite în mănunchiuri groase. Epiderm atrofică. Vasele mici ale dermului îngroșate (ob. 3; oc. 10).

logice ale peretelui vascular, poate să explice reactivitatea deosebită a vaselor în perioada inițială și procesele atrofice care apar mai tîrziu.

Prinzmetal crede că reacțiile vasculare din sclerodermia cu fenomene Raynaud diferă de cele din boala Raynaud necomplicată (230). Acest autor consideră că ceea ce influențează circulația periferică în scleroza dermică a degetelor (sclerodactilie) sînt transformările pielii. Pierderea elasticității acesteia și scleroza care apare în țesutul subcutanat prind vasele ca într-o cîră și, prin aceasta, fluxul sanguin este diminuat. Transformările osoase (atrofia falangelor terminale) ar fi datorite aceluiași proces. Ca argumente în sprijinul acestei interpretări se poate menționa că simpatetomia și substanțele vasodilatatoare nu au acțiune în aceste fenomene și nici măcar nu sînt urmate de creșterea temperaturii cutanate. Sodeman și Burch, măsurînd presiunea din țesutul subcutanat, au găsit valori crescute (260—320 mm H₂O, față de 55 mm H₂O la indivizii normali) (42).

Leziunile musculare. Musculatura scheletică prezintă atingeri variate. Cînd aceste leziuni sînt intense, au caracterele descrise în dermatomiozită.

Leziunile cardio-vasculare. Aspectele morfologice nu au caractere specifice pentru S.D. Leziunile predominante aparțin vaselor periferice.

Leziunile inimii apar sub forma unor focare de degenerescență a miocardului și a înlocuirii acestuia cu un țesut fibros. La început este vorba de o suferință miocardică prin leziunile vasculare coronariene, după care urmează o infiltrație de tip inflamator și scleroza. În unele cazuri s-au descris leziuni asemănătoare cu cele din L.E.D. sau din reumatismul acut.

Leziunile vasculare sînt prezente mai ales la extremități. Se pot întîlni: fenomene Raynaud, modificări trofice și chiar gangrenă digitală, ca urmare a obstrucțiilor vasculare. Arterele mici și arteriolele au intima îngroșată. În unele cazuri se întîlnesc leziuni arteriolare parcelare, amintind aspectele din periarterita nodoasă.

Leziunile pulmonare. În plămîni se întîlnesc o fibroză interstițială și zone de calcifiere; uneori, apar și bronșiectazii. La microscopul electronic se constată o îngroșare a membranei bazale a capilarelor pulmonare (63). Acest proces duce la scleroza pulmonară. Uneori, în acest țesut fibros apar procese hiperplastice ale celulelor alveolare, în care se întîlnesc, cu o frecvență demnă de reținut, celule carcinoatoase (50).

Leziunile renale. Și la nivelul rinichiului leziunile vasculare sînt predominante: depunere de mucopolizaharide în intima arterelor și arteriolelor, degenerescență fibrinoidă în peretele îngroșat al capilarelor glomerulare. Ca urmare a leziunilor vasculare, care uneori duc la tromboze, se pot întîlni zone de infarct, mai ales în zona corticală a rinichiului. În ansamblu, leziunile vasculare duc la nefroscleroză, cu scăderea importantă a volumului rinichiului. Este de semnalat că leziunile amintite sînt destul de discrete; ele se exteriorizează clinic în formele grave de boală sau în stadiile terminale, cînd insuficiența renală este o cauză frecventă de deces.

Leziunile tubului digestiv se numără printre cele mai comune atingeri viscerale.

Leziunile esofagiene se caracterizează, mai ales, prin dispariții parcelare ale musculaturii netede și înlocuirea acesteia cu țesut fibros. Alteori, țesutul esofagian constituie sediul numai al unui proces inflamator și simptomatologia esofagiană este datorită numai unui proces de incoordonare neuromusculară. Perforațiile esofagiene sînt rare.

De asemenea, sînt rar întîlnite *herniile hiatale*, *perforațiile gastrice* sau ale *colonului*.

Leziunile articulare. La nivelul articulațiilor se poate întîlni o discretă sinovită nespecifică. Limitarea mișcărilor articulare,

cu atrofia musculară și osteoporoza consecutive, reprezintă un efect al sclerozei cutanate.

Simptomatologie

Tabloul clinic al S.D. are la bază, în principal, leziunile cutanate, leziunile de scleroză viscerală și unele simptome accesorii.

Starea generală. Debutul este insidios. Bolnavii pot acuza stare de astenie. Febra, când este prezentă, are valori moderate (subfebrilitate).

Sindromul cutanat. În perioada de debut, primele manifestări ale pielii pot trece neobservate. De multe ori, bolnavii nu dau atenție unei anumite senzații de piele „întinsă” la nivelul feței, sesizându-se abia când anumite mișcări fine ale degetelor mâinii sînt stînjinite mai serios (scris, cusut, dactilografiat etc.).

În regiunile afectate, tegumentele devin de consistență crescută, aderente la planurile profunde și foarte greu de cutat; ridurile și pliurile obișnuite sînt cel mai adesea șterse. Pielea este subțiată, rece, palidă, uneori cu zone de depigmentare sau hiperpigmentare brună;



Fig. 33. — Sclerodermie generalizată.

Leziunile cuprind fața și partea superioară a pieptului și a gâtului. Se remarcă zone de hiperpigmentare și depigmentare.

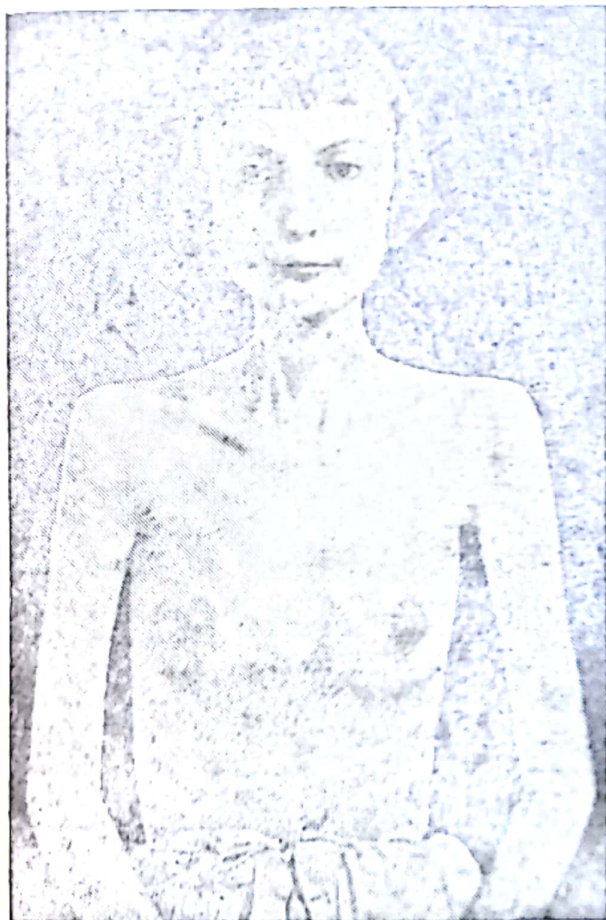


Fig. 34. — Sclerodermie generalizată.
Transformarea scleroasă a tegumentelor pomeților, nasului și bărbiei, cu schimbarea corespunzătoare a expresiei.

telangiectazii se observă mai ales la nivelul feței. Uneori, la degete sau în zonele de presiune, apar ulceratii. Atrofia foliculilor piloși determină căderea părului; alteori însă, se întâlnesc zone de hipertricoză.

Miinile prezintă de obicei cele mai caracteristice aspecte. Degetele sînt subțiate, uscate, netede și dure, cu pielea subțiată, neplisabilă, aderentă la planurile profunde, uneori pigmentată. În formele puternic sclerozante, degetele sînt înțepenate în semiflexie, realizîndu-se „mina în gheară”, aspect la care contribuie și o scleroză retractilă a aponevrozei palmare. Tot la mîini apar precoce tulburările vasomotorii. La cel mai mic contact cu răceala (aer rece, apă rece) și uneori și spontan, degetele devin palide sau divide și extrem de dureroase, realizînd sindromul Raynaud. Adeseori, la extremitatea degetelor apar ulceratii torpide. Unghiile pot fi atrofiate, fisurate și modificate

ca formă. Se poate întîlni o formă progresivă, centripetă a bolii: de la degete procesul de scleroză cutanată cuprinde mîinile, apoi pumnii, antebrațul și chiar brațul.

La față se observă atingerea nasului, a pomeților și a bărbiei; buzele și nasul se subțiază, iar gura se deschide cu dificultate; pielea are un aspect neted, cu ridurile dispărute și este dură la presiune. Uneori, se observă un ectropion al pleoapelor. Liniile naturale ale expresiei feței se schimbă, bolnavii căpătînd o fizionomie specială, „blîndă”, de „icoană bizantină”.

Picioarele sînt atinse mai tîrziu; după o perioadă în care se întîlnesc tulburări vasomotorii (cianoză și răcire), apare scleroza tegumentelor digitale, procesul putîndu-se întinde la tot piciorul și uneori la gambe și coapse.

În stadiile avansate ale bolii, pielea apare întinsă, mumificată, ca un pergament de tobă. Cazurile foarte grave prezintă o sclerodermie

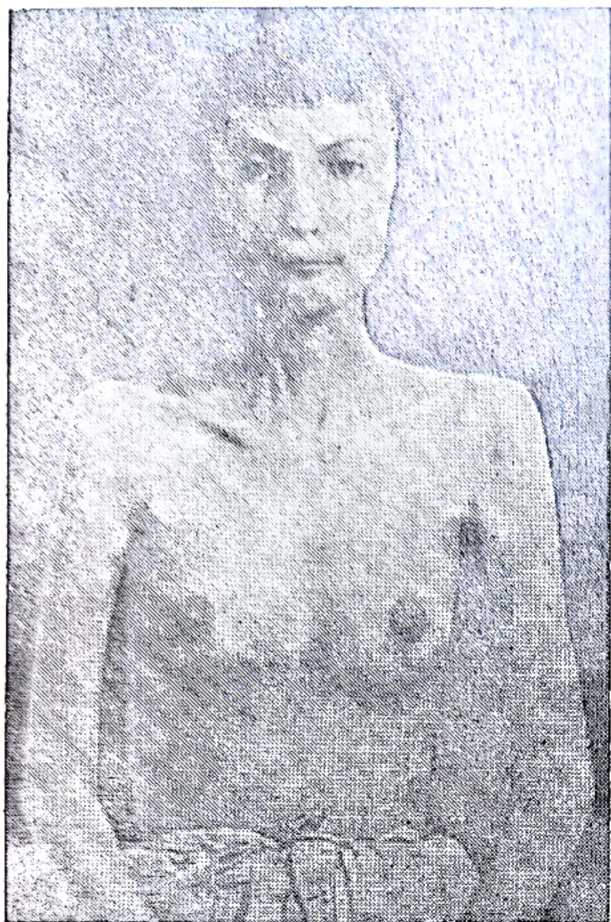


Fig. 34. — Sclerodermie generalizată.
Transformarea scleroasă a tegumentelor pomeților, nasului și bărbiei, cu schimbarea corespunzătoare a expresiei.

telangiectazii se observă mai ales la nivelul feței. Uneori, la degete sau în zonele de presiune, apar ulceratii. Atrofia foliculilor piloși determină căderea părului; alteori însă, se întâlnesc zone de hipertricoză.

Mâinile prezintă de obicei cele mai caracteristice aspecte. Degetele sînt subțiate, uscate, netede și dure, cu pielea subțiată, neplisabilă, aderentă la planurile profunde, uneori pigmentată. În formele puternic sclerozante, degetele sînt înțepenate în semiflexie, realizîndu-se „mîna în gheară”, aspect la care contribuie și o scleroză retracțilă a aponevrozei palmare. Tot la mîini apar precoce tulburările vasomotorii. La cel mai mic contact cu răceala (aer rece, apă rece) și uneori și spontan, degetele devin palide sau livide și extrem de dureroase, realizînd sindromul Raynaud. Adeseori, la extremitatea degetelor apar ulceratii torpide. Unghiile pot fi atrofiate, fisurate și modificate

ca formă. Se poate întîlni o formă progresivă, centripetă a bolii: de la degete procesul de scleroză cutanată cuprinde mîinile, apoi pumnii, antebratul și chiar brațul.

La față se observă atingerea nasului, a pomeților și a bărbiei; buzele și nasul se subțiază, iar gura se deschide cu dificultate; pielea are un aspect neted, cu ridurile dispărute și este dură la presiune. Uneori, se observă un ectropion al pleoapelor. Liniile naturale ale expresiei feței se schimbă, bolnavii căpătînd o fizionomie specială, „blîndă”, de „icoană bizantină”.

Picioarele sînt atinse mai tîrziu; după o perioadă în care se întîlnesc tulburări vasomotorii (cianoză și răcire), apare scleroza tegumentelor digitale, procesul putîndu-se întinde la tot piciorul și uneori la gambe și coapse.

În stadiile avansate ale bolii, pielea apare întinsă, mumificată, ca un pergament de tobă. Cazurile foarte grave prezintă o sclerodermie

generalizată, procesul de scleroză cuprinzând tegumentele întregului corp și chiar mucoasele. Se formează astfel un fel de carapace care cuprinde membrele, fața și trunchiul; pielea este lipită de schelet, sînii atrofiați, iar mișcările respiratorii dificile.

Calcinoza poate însoți procesul de scleroză cutanată; uneori, este prezentă sub forma nodulilor subcutanați, în zonele de maximă presiune (degete, coate); alteori, are caracter difuz. Pe radiografii, calcinoza poate fi observată la mîini, asociată de obicei cu distrugerea falangelor terminale. Alte regiuni de elecție ale calcinozei sînt: cotul (epifiza cubitală), zona suprarotuliană, fața subcutanată a tibiei, regiunea fesieră și planta piciorului; mai rar se poate întinde ca o cuirasă pe umeri și în jurul axilei. Nodozitățile calcare se pot elimina prin pielea ulcerată, după care rămîne o cicatrice stelată.

Sindromul Thibierge și Weissenbach (1910) constă în prezența calcinozei la bolnavii cu acroscleroză și fenomene Raynaud, la care se adaugă telangiectazii ale feței, cefei și părții superioare a toracelui.

Articulațiile și mușchii prezintă leziuni în cea mai mare măsură secundare tulburărilor cutanate; în mod obișnuit, procesele inflamatoare articulare cu deformări lipsesc în sclerodermie. Durerile articulare sînt datorite interesării țesuturilor moi periarticulare. Osteoporoza este deseori urmarea imobilității diferitelor segmente ale membrelor. Mușchii sînt retractați și atrofiați, bolnavii plîngîndu-se de o considerabilă slăbiciune musculară. De obicei, atingerile musculare sînt consecutive tulburărilor vasomotorii, însă se consideră și posibilitatea unor leziuni miozitice primare (2).

Manifestările viscerale ale sclerodermiei apar în general mai tîrziu în evoluția bolii; ele sînt hotărîtoare pentru prognostic.

Manifestările digestive se întîlnesc la cele mai diferite niveluri ale tubului digestiv.



Fig. 35. — Sclerodermie generalizată. Calcinoză.

Noduli calcificați în zonele de maximă presiune a reliefurilor osoase pe tegumente (coate, omoplați etc.).

Limba poate fi sediul unei atrofii musculare și al unei retracții fibroase, însoțite de o senzație de jenă la masticatie și deglutiție.

Esofagul este atins cel mai frecvent (65% din cazuri); bolnavii acuză *disfagie*, senzații de arsură și regurgitații sau chiar dureri retrosternale.

Examenul radiologic al esofagului poate da unele relații prețioase, chiar când semnele clinice sînt absente sau foarte discrete: substanța baritată administrată în poziție orizontală este eliminată mai greu din treimea inferioară a esofagului, din cauza reducerii forței propulsive a acestuia. Acest fenomen, asociat cu refluxul conținutului gastric în esofag, poate duce la o stagnare esofagiană a acestui conținut, avînd ca urmare ulceratii și stricturi esofagiene. Stenoza esofagiană este mai mult sau mai puțin strînsă. În unele cazuri stenoza esofagiană determină vărsături din ce în ce mai frecvente și care nu pot fi atenuate cu ajutorul medicamentelor.

Modificările esofagiene nu reprezintă, în mod obligatoriu, un stadiu tardiv al bolii sau un indiciu de gravitate. Uneori, ele precedă manifestările cutanate, altele apar în forme benigne, după 20 de ani de evoluție.

Stomacul este de obicei mai puțin lezat, dar se pot constata o atonie și o golire întîrziată.

Intestinul subțire prezintă leziuni asemănătoare cu cele esofagiene, iar radiologic se pune în evidență o scădere a peristaltismului, cu dilatații neregulate și hipersegmentări. Bolnavul se plînge de o senzație de plenitudine în abdomenul superior, uneori însoțită de greață și vărsături. În unele cazuri, fenomenele pot sugera un ileus paralic. Se pot întîlni manifestări de malabsorbție și slăbire, secundare.

Colonul este rareori interesat; constipația sau incontinența de materii fecale pot fi însoțite de absența reflexelor sfincterului intern al anusului.

Ficatul și splina sînt rareori afectate; asocierea cu o ciroză hepatică a fost constatată, pînă acum, în puține cazuri.

Manifestările renale nu sînt frecvent constatate în clinică, în ciuda incidenței mari a leziunilor histologice. Leziunile renale se pot însoți de albuminurie, hematurie microscopică, ajungînd uneori la insuficiența renală. Acest din urmă sindrom are un caracter final, însoțindu-se de obicei de apariția unei hipertensiuni cu caracter malign, convulsii și insuficiență cardiacă. Primele semne ale atingerii renale sînt funcționale: 80% din bolnavii cu sclerodermie fără manifestări clinice renale au un *clearance* normal al creatininei și un *clearance* scăzut al acidului paraaminohipuric.

Manifestările pulmonare corespund unei scleroze difuze interstițiale, cu îngroșarea septurilor interalveolare. Primele semne

clinice care dezvăluie acest proces sînt dispneea și tusea, la început uscată, apoi însoțită de secreții bronșice. Auscultația pune în evidență raluri la bază, iar examenele radiologice sînt semnificative în 25% din cazuri; fibroza pulmonară, formarea de chisturi aeriene, precum și imaginile „în fagure de miere” se întîlnesc în părțile inferioare ale cîmpurilor pulmonare.

Bineînțeles că aceste manifestări respiratorii au o exteriorizare funcțională timpurie. Schimburile gazoase sînt perturbate, capacitatea vitală și capacitatea pulmonară totală sînt scăzute. Ventilația pulmonară nu este inițial afectată, dar fibroza și alterările bronșiolitice și peribronșiolitice, ca și reducerea mișcărilor cîștii toracice produc, cumulativ, tulburări importante. Pneumonia recurentă nu este o raritate în evoluția S.D. Carcinomatoza bronșioară apare cu o anumită frecvență pe terenul alcătuit de fibroza pulmonară progresivă.

Ca și leziunile digestive, leziunile pulmonare pot preceda leziunile cutanate.

Manifestările cardiace depind de procesul de fibroză miocardică și nu sînt frecvente. În mod obișnuit, electrocardiograma este normală, deși se pot constata, uneori, aritmii, tulburări de conducere, o scădere a amplitudinii complexului QRS, o depresiune a segmentului ST și o scădere în amplitudine sau inversarea undei T. Silueta cardiacă apare uneori lărgită. Semnele clinice ale unei insuficiențe cardiace pot fi datorite fie fibrozei pulmonare, hipertensiunii arteriale sau sclerozei miocardice.

Pericardita este destul de rară, ca și suflurile mitrale, aortice sau tricuspide datorite unor leziuni fibroase ale valvulelor cardiace.

Angina pectorală sau alte semne ale insuficienței coronariene sînt rare și necaracteristice.

Manifestările clinice accesorii. Pe lîngă manifestările articulare, care, după cum s-a arătat, depind de leziunile cutanate și numai într-o infimă măsură de inflamațiile articulare propriu zise, se întîlnesc destul de frecvent și alte simptome. Printre acestea pot fi menționate: „deșosarea” dentară, cataracta, alterațiile electroencefalografice ș.a.

Examenle de laborator. Viteza de sedimentare a hematiilor este foarte deseori accelerată; valorile ei însă sînt moderate, cu excepția formelor rapid evolutive, în care pot fi atinse valori înalte.

Electroforeza pune în evidență o creștere a globulinelor, în special a γ -globulinelor și în mai mică măsură a α_2 -globulinelor.

Reacțiile de aglutinare Waaler-Rose sau Latex sînt pozitive în aproape 50% din cazuri.

Celule L.E. se găsesc destul de frecvent, ca și anticorpii antinucleari. Aceste din urmă teste demonstrează că și la baza S.D. stau

tulburări imunitare complexe. Îmbunătățirile tehnice ale testelor serologice vor putea, desigur, să stabilească și deosebiri serologice caracteristice între diferitele colagenoze.

Forme clinice și sindroame înrudite

În afara formei clasice a S.D., descrisă pînă aici, pot fi întâlnite unele forme cu aspect particular. Date fiind incertitudinile asupra naturii bolii, nu ne permitem să facem o demarcație netă între formele clinice și sindroamele înrudite ale S.D.

Morphoca. *Morphoea* constă într-un proces de fibroză cutanată care apare în unele regiuni ale corpului, mai ales la trunchi, fără caracter simetric. Uneori, rămîne cantonată în regiunile menționate sau se poate generaliza, luînd aspectul S.D. Mai frecvent, apare la adulții tineri și copii.

Leziunea inițială este o zonă eritematoasă, violacee, de formă rotundă sau ovoidă, cu un diametru de cîtiva centimetri; destul de repede, în centrul acestei zone, eritemul pălește și dermul devine mai consistent sau lardaceu, în timp ce epidermul corespunzător se subțiază și se atrofiază; în acest stadiu placa de fibroză cutanată apare palidă sau ivorie, cu o aureolă violetă. Leziunea menționată poate să se remită spontan, lăsînd doar o ușoară atrofie sau pigmentare; involuția aceasta necesită uneori 5—10 ani.

Acroscleroza. Acroscleroza apare ca o formă de sclerodermie, în care leziunile sînt cantonate mai ales la membre. Este vorba mai mult de o particularitate topografică. Boala poate rămîne în acest stadiu sau să prezinte o tendință de generalizare și visceralizare, cînd îmbracă tabloul unei S.D. Deși în această formă se poate observa o tendință la distrofie a ultimelor falange, acroscleroza nu trebuie confundată cu *acroosteoliza*, care are caracter familial, este intens-destructivă și, în stadiile precoc, se apropie ca aspect clinic mai mult de poliartrita reumatoidă.

Sindromul Thibierge și Weissenbach. Acest sindrom, despre care s-a făcut deja mențiune, este o formă de acroscleroză, în care fenomenele Raynaud sînt intense, iar trăsătura dominantă este calcinoza; depunerile calcare apar mai ales la degete și pe fața posterioară a antebrațului, avînd aspectul unor noduli subcutanați foarte duri, cu o colorație albicioasă care se vede prin transparența pielii subțiate. Uneori, tegumentele acoperitoare se ulcerează, permițînd concrețiunilor calcare să se evacueze. Telangiectaziile feței, ale cefei și ale părții superioare a toracelui întregesc tabloul clinic al acestui sindrom.

Scleredema adultorum (boala Buschke). Mult timp a fost considerată ca o boală aparte, dar în ultimii ani se adună tot mai multe argumente pentru a fi socotită ca o manifestare benignă de sclerodermie. Această formă reprezintă o expresie a unei perturbări a substanței fundamentale. Asemănătoare stadiului inițial al S.D., se deosebește de aceasta prin gradul diferit de evolutivitate. Scleredemul are, de cele mai multe ori, o evoluție benignă, fiind lipsit de alterările atrofice din S.D.

Din punct de vedere histologic, este vorba de fibre de collagen tumefiate, care se găsesc într-un edem fluid. Deci nu este vorba, în primul rând, de o proliferare celulară și fibrilară, ci de acumularea unui material mucinos care separă fasciculele colagene și se colorează cu cresil violet.

Leziunile arătate au o anumită topografie: la tegumentele din jumătatea superioară a corpului. Leziunile viscerale seamănă cu cele din forma obișnuită de sclerodermie, dar manifestarea lor clinică este discretă.

Scleredemul poate apărea la orice vârstă, chiar și în copilărie, dar se observă mai mult la femei (2/3), în decadele a doua și a treia a vieții.

De cele mai multe ori, debutul bolii este precedat, cu 4—6 săptămâni, de o infecție, mai ales amigdaliană și cu streptococi. După o perioadă prodromală, cu febră ridicată și dureri musculare, boala debutează brusc, cu tumefierea feței și a cefei. Această tumefiere se poate apoi extinde către piept, uneori și abdomen, afectând rareori membrele. Fața este tumefiată, cu zone eritematoase; aspectul este acela al unei măști. Tegumentele lezate sînt dure și nu pot fi mobilizate pe țesuturile subiacente.

În stadiile inițiale este greu de făcut o diferențiere între scleredem și dermatomiozită. În scleredem, însă, nu se constată atrofia cutanată și musculară și nici creatinuria caracteristică dermatomiozitei. Spre deosebire de S.D. obișnuită, în scleredem fenomenele Raynaud sînt absente; lipsesc, de asemenea, tulburările pigmentare și telangiectaziile.

Scleredemul prezintă tendința la remisiune într-o perioadă de timp cuprinsă între 3 luni și 3 ani. Organele interne sînt discret atinse și nu produc o simptomatologie caracteristică. Uneori, survin recidive. Tendința generală este către remisiuni, care pot lăsa cel mult o ușoară îngroșare tegumentară.

Tratamentul nu influențează, în mod considerabil, evoluția bolii.

Sindromul Werner are o progresivitate lentă, fără preponderență feminină, și se caracterizează printr-o încărunțire timpurie a părului și calviție. Părul sprâncenelor, cel de pe față, din axilă și din

regiunea pubiană devine subțire. Pielea devine atrofică și subțire. Prin pierderea țesutului adipos subcutanat, proeminențele osoase apar deosebit de evidente și, în același timp, în aceste regiuni se pot întâlni ulceratii ale pielii. Toate aceste fenomene se însoțesc de o cataractă progresivă, uneori de o involuție sexuală, diabet, artrite hipertrofice și calcinoză regională. Modificările osoase și cutanate conduc la un aspect destul de caracteristic: nasul proeminent și coroiat, ochii proeminenți, membrele subțiri, contrastând cu trunchiul care apare îndesat.

Sindromul Rothmund este caracterizat prin atrofia și subțierea pielii obrazilor, urechilor sau a feselor, dar fără să ajungă la indurație; cataracta este destul de constantă, ca și prezența unor zone de telangiectazie, hiperpigmentare și depigmentare cutanată.

Diagnostic

În perioada de stare, diagnosticul nu este dificil. Senzația de constricție sau de cuitură pe care o simte bolnavul, expresia feței, procesul de îngroșare a tegumentelor membrilor, însoțite de fenomene Raynaud, permit diagnosticul de S.D. Biopsia pielii, care pune în evidență dispariția vaselor din derm, creșterea fibrelor colagene, fragmentarea fibrelor elastice și subțierea epidermului, constituie elemente pentru un diagnostic pozitiv de certitudine.

Diagnosticul diferențial. S.D. poate fi confundată la început cu bolile reumatismale, cel mai frecvent cu *poliartrita reumatoidă*. În această din urmă boală fenomenele exsudative sînt mai marcate, degetele iau aspectul de fus, datorită artritelor mediofalan-giene, durerile sînt mai intense, febra mai ridicată, iar V.S.H. crescută mai mult. Desigur că prezența fenomenelor Raynaud în poliartrita reumatoidă creează unele dificultăți; totuși, modificările cutanate din S.D., cu infiltrația și indurația tegumentelor, diferă, în mare măsură, de tulburările trofice tegumentare din P.R.

Boala Raynaud implică tulburări vasomotorii și tulburări ischemice care merg pînă la gangrenă, dar lipsesc modificările inflamatoare, topografic bine caracterizate, din S.D.

În *dermatomiozită* apar leziuni cutanate, la care se adaugă leziuni musculare profunde. Starea generală este mai alterată în această boală, care se mai deosebește și prin caracterul ei invalidant, determinat de retracțiile musculare.

În *lupusul eritematos diseminat* există un sindrom poliarticular și atingeri viscerale mult mai pronunțate decît în S.D. Probele biologice și mai ales prezența celulelor L.E. sînt elemente importante de diagnostic.

Evoluție și prognostic

Evoluție. În general, evoluția bolii este lentă către agravare. Uneori, perioade evolutive alternează cu remisiuni de durată diferită. Remisiunea definitivă este de asemenea posibilă, dar nu se poate stabili o relație între aceasta și măsurile terapeutice folosite.

Durata evoluției este variabilă, în funcție de forma de boală, de la câteva luni la 30 de ani. După 10 ani de la diagnosticul bolii, se înregistrează o supraviețuire într-o proporție de aproape 60% (47).

Moartea survine în stare de cașexie, prin insuficiență cardiacă, azotemie și pneumopatii acute.

Prognostic. Sclerodermia de formă acrosclerotică are o evoluție mai bună decât forma obișnuită. Testele de evolutivitate și starea clinică alterată pot da indicii asupra unei forme progresive, cu evoluție rapidă. Remisiuni durabile există uneori și în alte forme.

Este incontestabil însă că apariția clinică a fenomenelor de atingere viscerală, mai ales cardio-vasculară și renală, indică o evoluție rapidă către agravare și posibilitatea apropiată a decesului.

Tratament

Tratamentul medicamentos. Deși manifestările clinice și leziunile histologice ale bolii sînt destul de bine cunoscute, mijloacele terapeutice au încă o eficacitate limitată. Este de așteptat ca aprofundarea mecanismelor patogenetice, biologice și imunitare să deschidă căi mai eficiente în tratamentul acestei boli.

Tratamentul cortizonic. Speranțele puse în efectele corticoterapiei nu s-au dovedit întemeiate. Cortizonul s-a dovedit ineficace asupra fenomenelor cutanate, ca și față de diferitele tulburări funcționale.

Corticoterapia, în doze mici sau moderate, poate să amelioreze starea generală și să reducă durerile articulare. Cortizonul rămîne fără efect asupra fenomenelor Raynaud și poate agrava leziunile viscerale.

Dacă nu se poate afirma rolul cortizonului în apariția și determinarea leziunilor renale, este sigur că acest hormon agravează și precipită evoluția insuficienței renale. Așadar, insuficiența renală este o contraindicație pentru corticoterapie. Este preferabil ca bolnavilor care nu au primit cortizon să nu li se administreze, iar celor care sînt în curs de tratament să li se reducă dozele, menținîndu-se un timp îndelungat în jur de 10 mg Prednison zilnic, mai ales dacă se constată o atenuare a tulburărilor funcționale sau articulare. Rămîn de verificat experiențele lui Houck (1964), care constata că administrarea cortizonului subcutanat, la șobolan, scade mucopolizaharidele acide și colagenul insolubil. Autorul citat își explică acest fenomen prin apa-

riția intercelulară a unei proteaze care activează, prin proteoliză, un principiu collagenolitic și fibrinolitic.

Antimalaricele de sinteză. Aceste medicamente au fost introduse în terapia S.D. pe baza similitudinii acestora cu celelalte colagenoze. Ele pot fi prescrise în dozele arătate la tratamentul L.E.D. și menținute dacă, în timp de 4—6 săptămâni, se dovedesc a fi eficace.

Medicația chelatoare. Etilendiamina (EDTA) în perfuzie intravenoasă a dat unele rezultate interesante, mai ales în formele cu sclerodactilie și calcifieri subcutanate, reducând în același timp edemul și măbind mobilitatea degetelor. În general, un asemenea tratament poate dura circa 3 săptămâni, fiind dificil de prelungit, din cauza efectelor sale secundare. Muller și colab. (1959) au obținut rezultate încurajatoare în 9 din 23 de cazuri (201).

Colagenaza. Pare cât se poate de rațional să se încerce împotriva proliferării fibrelor colagene, proces dominant în S.D., folosirea enzimelor: colagenaza. Această enzimă provine din pancreas sau diferite culturi microbiene. Colagenaza a produs unele ameliorări și o creștere a eliminării de hidroxiprolină — un acid aminat care provine în exclusivitate din descompunerea fibrelor colagene. Din păcate, acest tratament atât de „rațional” devine în scurtă vreme ineficace.

Acidul -aminocaproic. Acest acid aminat a fost introdus în terapie ca inhibitor al procesului de fibrinoliză. Produsul se introduce prin perfuzie lentă, intravenos, în doză de 5 g/zi. Majoritatea autorilor raportează rezultate favorabile cam în 2/3 din cazuri; există însă și cercetători reputați (Bywaters, 1965) care nu constată aceleași succese terapeutice (47).

Trimetilcolchicina. Este vorba de un derivat al colchicinei care a adus, potrivit părerii lui Housset (1964), unele ameliorări după 10—15 zile de administrare a 50—100 mg substanță pe cale bucală (140).

Relaxina. Acest hormon, care apare în sângele mamiferelor în cursul gestației, influențează, în oarecare măsură, fenomenele Raynaud și leziunile ulcerose. Rezultatele sale sînt incerte, iar costul acestui tratament este deosebit de ridicat.

Acidul paraaminobenzoic (Romavit). Despre acest compus chimic, care nu și-a găsit încă un loc suficient de delimitat și justificat în terapie, unele publicații recente menționează că ar aduce un procent important de ameliorări. Se administrează 1—4 g/zi (2—8 comprimate), timp de 2 luni. Zarafonitis a obținut rezultate apreciable cu paraaminobenzoat de potasiu, 12 g/zi; consistența tegumentelor și mobilitatea diferitelor segmente s-ar îmbunătăți apreciabil (319).

Hiposerpilul, în doze de 250 mg de 2 ori/zi, asociat cu 20 μ g triiodotironină, de 4 ori/zi, are, după părerea lui Peacock (1960), capacitatea să reducă crizele vasomotorii de tip Raynaud.

Dimetil-sulfoxidul (DMSO), folosit de mult în industrie ca solvent chimic, a fost introdus în terapeutică pentru a potențializa pătrunderea prin piele și difuziunea unor variate medicamente. Rosenbaum și Hershler (1965) și Scherbel (1965) l-au folosit în diferite boli, făcând mențiuni despre ameliorări obținute și în sclerodermie. Unele incidente survenite la animalele de experiență au făcut însă ca medicamentul să fie în momentul de față interzis.

Inhibitorii monoaminoxidazei și ai serotoninei (Iproniazid) au fost încercați și ei, cu rezultate favorabile, dar neverificate în timp.

Tratamentul chirurgical. Având ca punct de plecare rezultatele obținute de Leriche în diferite tulburări vasculare ale membrului superior, s-au încercat infiltrația simpaticului cervical și chiar gangliectomii în sclerodermie. Cel mai frecvent au fost folosite infiltrația ganglionului stelat și secționarea fibrelor simpactice, mai ales a celor pre-ganglionare, în regiunile cervicală și toracală superioară.

Au fost astfel obținute ameliorări și, uneori, remisii durabile în ceea ce privește sindromul Raynaud. Principalele indicații ale acestor măsuri aparțin manifestărilor sclerodermice ale membrului superior. Metoda nu este eficientă în formele de sclerodermie generalizată și cu leziuni viscerale.

Sindromul Sjögren

Sindromul Sjögren (S.S.) este constituit din asocierea unor fenomene patologice salivare și oculare la tabloul clinic al unei poliartrite reumatoide. Acest sindrom cuprinde următoarele fenomene de bază: poliartrita, keratoconjunctivita uscată și xerostomia din partea glandelor salivare.

O descriere clinică de ansamblu a fost formulată pentru prima oară, pe un număr de 19 cazuri, în 1933, de către Sjögren.

Etiopatogene

Boala se observă aproape exclusiv la femei și mai ales după menopauză.

Cele mai diferite cauze au fost incriminate în producerea acestui sindrom. Astfel, s-a făcut legătura dintre diferite traumatisme și apariția lui. Alți autori, bazându-se pe unele fenomene clinice, ca febra și creșterea vitezei de sedimentare, pledează pentru o origine infecțioasă. După alții, ar fi vorba de o insuficiență endocrină pluriglandulară (suprarenaliană și ovariană). Avitaminozele au fost și ele incriminate, iar după unii autori acest sindrom are drept cauză intoxicația cronică cu fluor.

Sjögren crede că este vorba de o boală infecțioasă deosebită.

Din această înșiruire de supoziții reiese obscuritatea care învăluie cauza acestui sindrom.

În 50—70% din cazuri, S.S. este asociat unei poliartrite reumatoide și, mai rar, altor colagenoze: L.E.D., S.D., P.A.N. etc. A fost regăsit de asemenea asociat cu purpura hiperglobulinică Waldenström și cu ciroza ficatului.

S.S. are o origine imunitară. Jones constată prezența de anticorpi împotriva extractelor de glande salivare și lacrimale, iar Bunim semnalează aglutinarea hematiilor tratate cu tiroglobulină.

Morfopatologie

Leziunile articulare sînt identice cu cele ale poliartritei reumatoide. În ceea ce privește glandele lacrimale, parotide și submaxilare, acestea prezintă fenomenele caracteristice inflamațiilor cronice. După un stadiu infiltrativ, în care predomină celulele eozinofile, se dezvoltă un țesut scleros care înlocuiește țesutul glandular.

Leziunea inițială constă într-o infiltrație limfocitară, căreia îi urmează o degenerare a acinilor, cu obliterarea canalelor excretore și, în final, un proces de scleroză cicatriceală. Leziunile sînt asemănătoare cu cele din sindromul Mikulicz și Halhim.

Simptomatologie

Debutul este de obicei monosimptomatic. Boala poate începe fie ca o poliartrită, fie cu xeroftalmie sau uscăciunea gurii.

Fenomenele generale. Starea subfebrilă caracterizează întreaga desfășurare a bolii. Această stare poate fi întreruptă de perioade cu ascensiuni termice mai însemnate, care caracterizează, de obicei, perioadele evolutive.

Modificările sanguine. Tabloul sanguin se caracterizează printr-o anemie ușoară (3 000 000—4 000 000 de hematii/mm³), leucocitoză moderată (7 000—8 000 de leucocite/mm³), cu limfocitoză și eozinofilie. Modificările leucogramei se întîlnesc mai ales în stadiile de activitate a bolii. Viteza de sedimentare a hematiilor este crescută în general moderat, cu faze de exacerbare în perioadele evolutive.

Sindromul articular. După o perioadă de debut, în care pot apărea artralgie sau chiar fenomene artritice la nivelul marilor articulații sau al rahisului, se instalează tabloul caracteristic al poliartritei reumatoide — atît ca evoluție, cît și ca localizare.

De obicei, așa cum am observat și în cazurile noastre, manifestările articulare precedă cu câteva luni, uneori cu câțiva ani, manifestările oculare și salivare.

Sindromul ocular. În esență, este vorba de o keratoconjunctivită uscată. Bolnavii observă la început o scădere a secreției lacrimale, apoi o dispariție completă a acesteia. Fenomenul este însoțit de o senzație foarte neplăcută de uscăciune a pleoapelor. Ca urmare a acestui proces apar fenomene iritative și inflamatoare, constatându-se o conjunctivită hipermică. Conjunctivele par umede, dar în realitate sînt acoperite de o secreție filamentoasă și vîscoasă, care le dă un anumit luciu. După instilația oculară de roz Bengal sau de fluoresceină, devin vizibile eroziunile corneei.

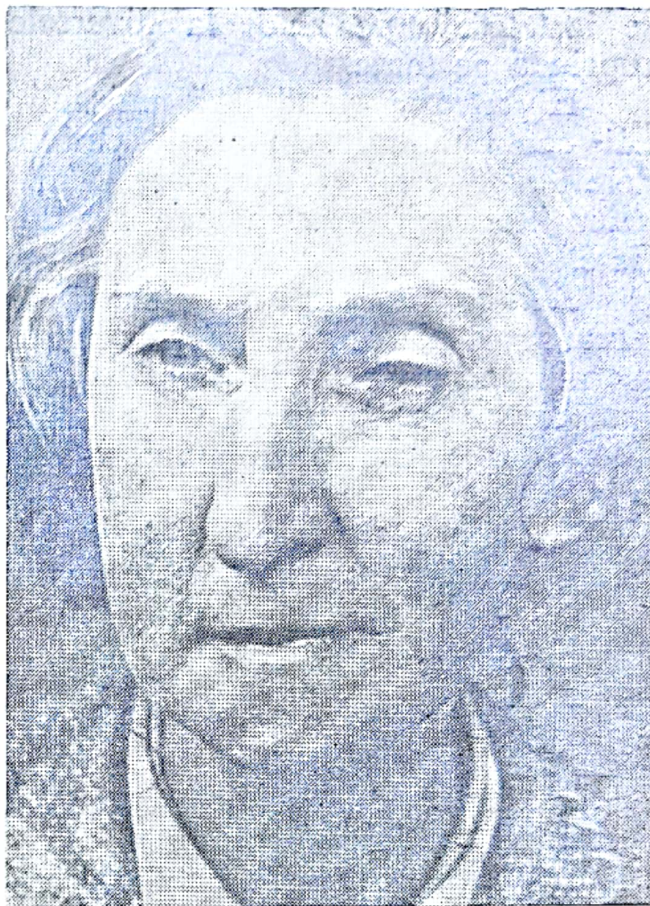


Fig. 36. — Sindrom Sjögren

Sindromul salivar. La început apar fenomene de xerostomie: saliva este vîscoasă, groasă; apoi apare o uscăciune intensă a gurii, a faringelui și laringelui. Mucoasele sînt roșii, netede, lucioase, ca lăcuite. Această impresie este și mai mult întărită de faptul că mucoasele regiunilor menționate par a adera la instrumentele care servesc la examinare.

Limba este roșie, uscată, fără papile.

Buzele se subțiază, devin înguste, se usucă și se descuamează. Adesea se observă ragade la comisurile gurii.

Dinții devin foarte fragili, parcă sfărîmicioși. Cariile evoluează repede și se produc relativ ușor ruperi de dinți.

Parotidele și mai rar glandele submaxilare și sublinguale sînt mărite de volum, de consistență fermă și indolore. Uneori, totuși, apar episoade inflamatoare, cu dureri parotidiene și roșeață locală. Sialografia arată un defect de umplere a acinilor și, uneori, cavități anfractuase, corespunzînd unor focare de distrucție. În general, hipertrofia

se instalează, pe rând, la diversele glande salivare, putînd să le cuprindă pe toate.

Hipertrofia glandulară amintită este legată de puseuri fluxionare uni- sau bilaterale. În aceste perioade, temperatura crește, iar glandele devin ferme și dureroase. Mai tîrziu, fluxiunile volumului glandelor încetează, acestea suferind un proces de indurație și de atrofiere.

Alte fenomene. Există și cazuri în care atrofia și încetarea secreției interesează glandele ano-genitale. Glandele sebacee și sudoripare pot fi și ele interesate, inițial prin scăderea secreției, apoi prin dispariția ei. În acest din urmă caz, pielea devine uscată, scuamoasă, ihtiozică, sindromului adăugîndu-i-se fenomenele de sclerodermie.

Secreția gastrică este vîscoasă și în cantitate scăzută, achilia este de asemenea prezentă, uneori; mucoasa rectală poate fi uscată și roșie.

Evoluție

Evoluția bolii este îndelungată, fiind accelerată de perioade de progresivitate rapidă. Durata acestei evoluții se întinde pe timp de ani de zile, pînă cînd boli intercurrente pot hotărî, prin prognosticul lor, și sfîrșitul sindromului Sjögren.

Se citează cazuri de ameliorări și chiar de vindecări spontane.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv se face prin constatarea coexistenței celor trei grupe de simptome: articulare, oculare și salivare.

Diagnosticul diferențial se face cu următoarele afecțiuni:

— *Sindromul Mikulicz*, caracterizat prin hipertrofia concomitentă a glandelor lacrimale și salivare. Acest sindrom este deosebit de rar și are o evoluție cronică.

— *Sindromul Heerfordt*, constituit de uveoparotidita subfebrilă; se caracterizează prin uscăciunea gurii și, uneori, prin semne de paralizie facială sau recurentială. După unii autori, aceste manifestări sînt caracteristice bolii Besnier-Boeck-Schaumann.

— *Sindromul Plummer-Vinson*, în care lipsa de salivație și disfagia buco-faringiană sînt însoțite de anemie hipocromă și care reacționează favorabil la administrarea medicamentelor cu fier.

Avitaminoza A, caracterizată prin xeroftalmie, hemeralopie și keratinizarea corneei, dar care nu prezintă semnele salivare.

Toate sindroamele menționate mai sus, caracterizate fie prin uscăciunea gurii, fie prin aceea a pleoapelor, nu se pot confunda cu sin-

dromul Sjögren, datorită faptului că sînt lipsite de manifestări articulare, ca și de simultaneitatea fenomenelor salivare și oculare.

Tratament

Pînă la apariția tratamentului hormonal cu cortizon și ACTH, au fost propuse variate metode terapeutice paliative. Semnalăm dintre ele :

- simpatectomii cervicale și infiltrații cu novocaină ;
- parasimpaticomimetice (pilocarpină) ;
- vitamine : A, PP, complex B.

În cazurile pe care le-am urmărit am obținut remisiuni ale fenomenelor articulare, oculare și salivare prin administrarea de ACTH și cortizon. Remisiunile sînt asemănătoare celor obținute în tratamentul poliartritei reumatoide.

Pentru ameliorarea simptomelor oculare, se recomandă coliruri cortizonice și instilarea, de mai multe ori pe zi, de „lacrimi artificiale” (ser fiziologic).

Retracția aponevrozei palmare

(Boala Dupuytren)

Descrisă în 1932 de autorul al cărui nume îl poartă, boala Dupuytren (B.D.) este o retracție a aponevrozei palmare care duce la flexia ireductibilă a primelor două falange ale degetelor mîinii.

Etiopatogenie

Boala are foarte adesea un caracter familial și este mai frecventă la bărbați (80—90%), după a treia decadă a vieții. Practic, nu este întâlnită înainte de 30 de ani și nu se instalează după 70 de ani.

Factorii ereditari sînt citați adesea în etiologia B.D. De obicei aceștia pot favoriza apariția bolii, în cazurile cînd se adaugă variați factori cîștigați. De multe ori, B.D. este asociată cu alte manifestări înrudite, ca fibromatoza aponevrozei plantare, indurația plastică a corpurilor cavernoși ș.a. În cazurile noastre, 10% din bolnavii cu B.D. prezentau și o indurație plastică a corpurilor cavernoși. Touraine și Ruel consideră că este vorba de o „diateză sclerogenă”, de o fibromatoză ereditară, care se traduce prin hiperplazia țesutului conjunctiv, moștenită, cu caracter dominant simplu.

Factorii cîștigați. Dintre aceștia, mai importanți apar traumatismele, infecțiile și distrofiile.

Traumatismele mari, violente, determină rareori B.D. Un rol mai important îl au însă microtraumatismele, legate în special de anumite profesii : mînuitorii de ciocane pneumatice, dogarii, pescarii, fierarii dau un procent mai ridicat de îmbolnăviri.

Infecțiile pot interveni mai ales sub formă de neuroviroze — fie că este vorba de nevrite postzosteriene, fie că este vorba de leziuni medulare.

Distrofiile sînt luate în considerație cînd se găsește o B.D. asociată cu o leziune degenerativă a măduvei cervico-dorsale sau după un infarct de miocard.

Patogeneza. Acțiunea diferiților factori etiologici menționați are drept rezultat o alterare a funcției trofice a sistemului neurovegetativ al membrilor superioare. Frecvența leziunilor nervului cubital, în care sînt numeroase fibre simpatice, a leziunilor radiculo-medulare cervicale de diferite origini (herpes zoster, traumatisme, morb Pott, siringomielie), ca și a spondilozei cervicale hipertrofice permite să fie luată în considerație această tulburare trofică neurogenă.

Morfopatologie

Este vorba de un țesut de scleroză, hipertrofic și retractil, care cuprinde de la început aponevroza palmară mijlocie ; aceasta apare îngroșată, cu noduli și fascicule sclerozate. Leziunile debutează în regiunea palmară, înaintea capetelor metacarpienelor ; apoi interesează expansiunile laterale ale aponevrozei palmare, care duc la fața dorsală a primei și a celei de-a doua falange, rezultatul fiind o flexie progresivă a acestora, la care se adaugă o dislocare anterioară a falangelor, ceea ce poate conduce la subluxații și leziuni osteoarticulare secundare.

Nodulii aponevrozei palmare mijlocii se întîlnesc pe bandelele pre-tendinoase care merg către falangele ultimelor 3 degete. Acești noduli aderă la piele, care apare retractată ; epidermul îngroșîndu-se, dă pielii un aspect calos.

Examenul histologic pune în evidență o îngroșare a țesutului fibros aponevrotic, cu infiltrate limfohistiocitare perivascularare. Pielea, în primele stadii normală, apare mai tîrziu cu stratul cornos foarte dezvoltat, papilele dispar, iar dermul și hipodermul devin sediul unei proliferări de fibre colagene care cuprind, ca într-o cîră, vasele și nervii colaterali ai degetelor.

Simptomatologie

Debutul. Boala apare insidios și are o perioadă de constituire foarte lungă, în care nu-și fac apariția nici fenomenele retractile și

nici durerile. Primele semne clinice sînt *nodulii palmari*, cel mai des întîlniți, la baza degetului inelar, a degetului al 3-lea și a auricularului — fie deasupra, fie dedesubtul pliului de flexie al acestor degete. La palpate, nodulii sînt duri, de o consistență fibroasă, pot să proemine la suprafața pielii și să adere la aceasta, creînd astfel aspectul de retracție sau de ombilicare a tegumentelor acoperitoare. La început, nodulul este mobil pe planurile profunde, pentru ca mai tîrziu să devină aderent.

Perioada de stare. Nodulii menționați se măresc și apar dispuși pe corzi fibroase care merg către degete și sînt acoperite de o piele retractată, aderentă la ele. Un timp, acest proces determină numai o ușoară limitare a mișcărilor de extensie a degetelor, dar procesul de fibroză dezvoltîndu-se apare aspectul deformant, de flexie ireducibilă a degetelor. La început, se instalează flexia în articulația metacarpo-falangiană și apoi în articulația interfalangiană proximală. Ca urmare a acestui proces, prima falangă este flectată pe metacarpian și a doua falangă, pe prima. Datorită particularităților de inserție a bandetelor digitale ale aponevrozei palmare, cea de-a treia falangă nu este flectată sau chiar poate rămîne în hiperextensie.

În *formele avansate* sau mutilante ale bolii, procesul de retracție cuprinde și fibrele transversale ale aponevrozei palmare, palma apare scobită, iar pe fața dorsală a mîinii se constată proeminența capetelor metacarpienelor; degetele flectate și subluxate se pot fixa în contact cu palma, mîna devenind complet și permanent închisă; singurul deget cruțat în formele avansate este policele.

Tulburări funcționale și fenomene subiective însoțesc foarte frecvent B.D. Senzațiile de înțepătură sau furnicături în palme și degete sînt destul de timpurii; în același timp sau chiar cu mult timp înainte, apar tulburări vasomotorii, traduse prin cianoza mîinii și a degetelor, senzația de răceală și transpirație excesivă. Uneori, aceste fenomene au un caracter paroxistic, manifestat fie prin fenomene Raynaud, fie prin eritromelalgie. Durerile intense de tip cauzalgic se întîlnesc foarte rar.

Tratament

Tratamentul B.D. poate fi medical și chirurgical. O clasificare stadială a acestei boli, elaborată de Iselin, este foarte folositoare pentru indicarea uneia sau celeilalte alternative.

În *prima etapă* a bolii se remarcă numai prezența nodulilor palmari, fără retracția degetelor; în această perioadă tratamentul este exclusiv medical. Se poate adăuga, totuși, în această perioadă un aparat gipsat amovibil, care, aplicat în timpul nopții, poate menține

degetele într-o poziție corectivă. Tratamentul chirurgical este contraindicat.

În etapa a doua începe să se manifeste flexia tuturor falangelor; cele mai bune rezultate ale metodei chirurgicale se întâlnesc în această etapă.

În etapa a treia, flexia degetelor ajunge la 90° sau depășește acest unghi; și în această etapă este indicat tratamentul chirurgical, dar intervenția este mai amplă și rezultatele mai puțin satisfăcătoare decât în etapa precedentă.

În etapa a patra, mîna este strînsă în flexie, cu falangele distale în extensie; metodele de rezecție a aponevrozei palmare sînt contraindicate. Se poate lua în considerație, de către specialiști, indicația unor amputații digitale și a unor tentative de plastie.

Tratamentul medical cuprinde o gamă variată de substanțe și tehnici.

Vitamina E, administrată în doze mari (30—50 mg/zi) și pe perioade îndelungate, pare să aducă unele rezultate încurajatoare.

Tratamentul vasodilatator cuprinde o medicație simpaticolitică: Hydergină, cîte XV—LX picături/zi sau 0,1—1 mg, subcutanat sau intramuscular; Tolazolină, 3—6 comprimate/zi sau 0,01—0,06 g pe cale parenterală; infiltrații cu Xilină în ganglionul stelat. Ionizările (ceafă-mîna) cu procaină sau ioduri au și ele unele efecte vasodilatatoare.

Tratamentul antisclerozant cuprinde injecții locale cu hidrocortizon, asociat sau nu cu hialuronidază sau α -chemotripsină (o injecție pe săptămîină, timp de 3 luni), ultrasunete și radioterapie (5—6 ședințe, una pe săptămîină, în doză totală de 1 500—2 000 r). În unele cazuri ale noastre, din doza totală am defalcat o treime pentru regiunea cervicală.

Tratamentul hormonal — cortizonic, paratiroidian sau androgenic — nu s-a dovedit eficace.

Tratamentul chirurgical constă în ablația totală a aponevrozei palmare mijlocii, a prelungerilor digitale și a fibrelor sale profunde; operația trebuie să menajeze vasele, nervii și tecile sinoviale. Tehnica cea mai convenabilă este cea preconizată de MacIndal, denumită și plastia „în Z”. Rezultate bune după această intervenție se întâlnesc în 50% din cazuri; în alte cazuri persistă o limitare de grade variate a mișcărilor degetelor.

Pentru intervenția chirurgicală este bine să se țină seama de stadiile menționate mai sus, ea fiind eficace în stadiul al doilea și mai puțin în stadiul al treilea al bolii; este contraindicată și în aceste stadii dacă tulburările vasomotorii sînt intense sau bolnavii au vîrsta de peste 65 de ani.

Fibromatoza aponevrozei plantare

(Boala Ledderhose)

Fibromatoza aponevrozei plantare sau boala Ledderhose (B.L.) este corespondentul plantar al bolii Dupuytren.

Etiopatogenie

B.L. este mai rară decât retracția aponevrozei palmare și este întâlnită numai la adulți, cu mare preponderență la bărbați.

În imensa majoritate a cazurilor, ea apare fără nici o cauză aparentă — fie unilateral, fie bilateral —, cu excepția unor cazuri când se instalează unilateral după aplicarea unui aparat gipsat la gambă. Asocierea bolii Ledderhose cu boala Dupuytren este întâlnită în 2—20% din cazuri. Mențiunile făcute la boala Dupuytren, în legătură cu alte boli asociate, în cadrul unei „diateze sclerogene“, sau cu un factor genetic în determinarea bolii, își păstrează valabilitatea și pentru B.L.

Skogg consideră că nodulii plantari caracteristici se datoresc unor microrupturi ale fibrelor aponevrozei plantare, prealabil atinsă de leziuni degenerative. Procesul de reparare anormală a acestor microrupturi ar duce la apariția unui calus exuberant fibrochistic, caracteristic bolii.

Morfopatologie

În aponevroza plantară apar noduli de mărimi diferite care proemină cel mai adesea în țesutul celular subcutanat și, uneori, și pe fața profundă a acestei aponevroze. Acești noduli prezintă o duritate remarcabilă și pe secțiune, un aspect de țesut tendinos.

Examenul histologic arată că nodulii au o structură fibroblastică, deseori vacuolară și uneori necrotică; în unele cazuri se întâlnesc și infiltrate limfo-plasmocitare. Cu timpul, în evoluția lor, bogăția celulară se reduce; în locul fibroblaștilor se găsesc fibrocite și predomină fibrele colagene.

Simptomatologie

Bolnavii se plâng de dureri la mers și la presiune, acuzând senzația unui corp străin în încălțăminte. De obicei nu se întâlnesc dureri spontane, ci numai la presiune. Uneori, durerile sînt atît de intense, încît fac mersul imposibil.

La examenul plantei, uneori la inspecție și în special la palpăre, se constată 1—3 îngroșări nodulare ale aponevrozei, mai ales pe mar-

gînea ei internă. Aceste formațiuni se întîlnesc în partea cea mai înaltă a bolții plantare. Nodulii au dimensiuni variate, diametrul lor variind între 0,5 și 1,5 cm.

Rareori, într-un stadiu avansat, se întîlnește un picior boltit în *varus* și care se deosebește de piciorul boltit primitiv.

Diagnostic

Durerile plantare din B.L. trebuie deosebite de durerile de origine statică ale piciorului anterior (*hallux valgus*, picior plat anterior, degete „în ciocan”), de durerile din cadrul unei crize gutoase și, mai ales, de cele dintr-o poliartrită reumatoidă, care poate debuta și la micile articulații ale picioarelor.

De asemenea, trebuie făcut diagnosticul diferențial cu *boala Thomas Morton*, care se caracterizează prin dureri nevralgice (spontane) în plantă, la nivelul celei de a 4-a și, uneori, al celei de a 3-a articulații metatarso-falangiene: aceste dureri iradiază către degetele corespunzătoare. O ușoară ameliorare a durerilor, excerbate de obicei de mers, o produc repausul și scoaterea încălțăminte. Uneori, pe fața laterală a degetelor dureroase, se întîlnește o zonă de hipoestezie. De cele mai multe ori, este vorba de un nevrom al nervului interdigital, care poate fi influențat cu oțeva injecții de hidrocortizon și, la nevoie, prin ablația sa chirurgicală.

Tratament

Se poate încerca cortizonoterapia locală, care aduce uneori ameliorări notabile. Dacă totuși mersul devine foarte dificil, se recomandă excizia chirurgicală a aponevrozei plantare și a nodulilor pe care-i conține, cu ajutorul unei incizii care urmează marginea internă a piciorului, de la călcîi la capătul primului metatarsian. Dacă exereza aponevrozei plantare este completă, rezultatele terapeutice sînt foarte bune și nu apar recidive.

Indurația plastică a penisului

(*Boala La Peyronie*)

Indurația plastică a penisului a fost descrisă de La Peyronie, în 1745. Boala este mult mai frecventă decît se crede în general; mai ales în ultimii ani, au fost depistate foarte multe cazuri, care înainte ar fi trecut, probabil, neobservate. S-a socotit că această boală apare

în special după 40 de ani. Cazurile recente observate de noi au fost constatate într-o proporție însemnată la oameni tineri, sub 40 de ani (87).

Etiologie

Boala La Peyronie are o etiologie necunoscută. Autorii mai vechi socoteau sifilisul ca un factor etiologic important ; alții au socotit boala ca fiind de origine inflamatoare. S-a vorbit și despre o atingere generală a sistemului vascular (163). Unii autori au incriminat bolile veneriene, traumatismele, apoi guta și diabetul ; după părerea altora, ar fi vorba despre o nesatisfacere prelungită a dorinței sexuale, care produce traumatisme nervoase, sau despre influența frigidității partenerei în preajma menopauzei (87). Astăzi, accentul se pune mai mult pe tulburările sistemului nervos central. Observațiile făcute într-un studiu pe 31 de cazuri, împreună cu Mariana Dimitriu, ne-au dus la constatarea că boala apare în special la oamenii care au suferit șocuri psihice puternice sau au trecut prin perioade prelungite de suprasolicitare neuropsihică. Uneori, ea este legată de atacuri de epilepsie sau de encefalită.

Morfopatologie

Indurația apare sub piele fie sub formă de noduli circumscriși, fie sub forma unor corzi tendinoase dure. De obicei, nodulii sînt net delimitați, neregulați, duri și se pot palpa, atît în timpul erecției, cît și atunci cînd penisul este flasc. Indurația începe fie în tunica albuginee, fie în septul dintre corpii cavernoși și apoi progresează încet, cuprinzînd fascia Buck, teaca corpurilor cavernoși, ajungînd uneori chiar și în țesutul spongios. Ariile fibrozate nu se mai umplu cu sînge.

Microscopic, țesutul indurat seamănă cu cheloidele. Se poate ajunge chiar și la o duritate cartilaginoasă sau, în cazurile grave, la osificare. Vasele sanguine sînt foarte rare în acest țesut.

Simptomatologie

Ceea ce-i atrage întîi atenția bolnavului sînt durerile mari din timpul erecției. Rareori durerea poate lipsi ; pacientul se prezintă la medic datorită apariției unor noduli duri, care se măresc și cu timpul confluează. Pot exista cazuri în care durerile persistă tot timpul, nu numai în timpul erecției, și au iradieri întinse în perineu etc. Penisul prezintă o încurbare care se ivește de obicei numai în erecție ; încurbară este cel mai frecvent dorsală, mai rar laterală sau ventrală. Boala duce destul de rapid la impotență sexuală.

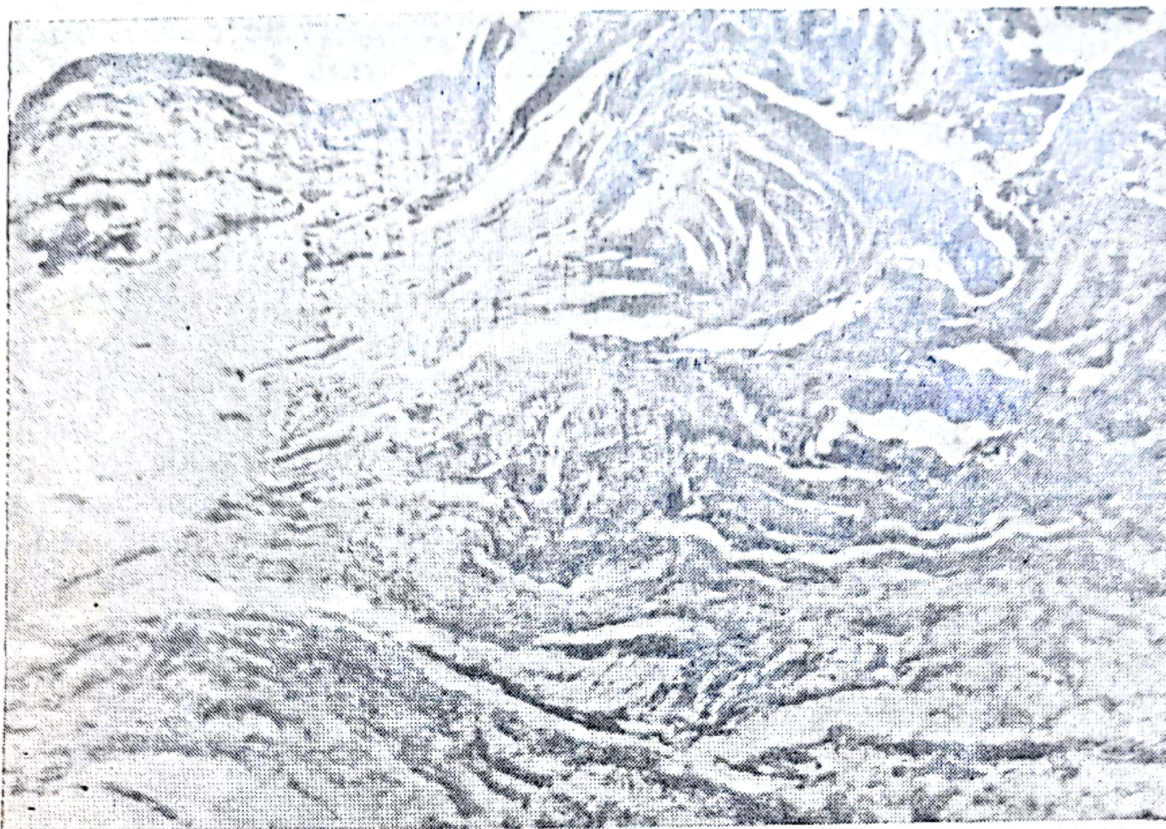


Fig. 37. — *Indurația plastică a penisului (boala La Peyronie).*
 Colorație H. E. Scleroză masivă, cu hialinizarea fasciculelor colagenice. Țesutul conjunctiv, foarte sărac în celule, formează o masă omogenă (ob. 3; oc. 10).

Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe toate simptomele descrise.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu gomele sifilitice ale penisului, care sînt însă foarte rare, și cu cancerul de uretră, care poate să fie confundat cu această boală.

Este interesant de semnalat că în boala La Peyronie există adesea și o contractură de tip Dupuytren, pseudolipoame multiple și peri-artrită scapulo-humerală. Pot apărea și numeroase cheloide, fibroame cutanate și subcutanate (9), deci un întreg cortegiu de boli legate de țesutul conjunctiv și făcînd parte din grupul colagenozelor.

Tratament

În trecut a fost mult preconizat *tratamentul chirurgical*. Lowsley recomandă excizia țesutului indurat și separarea fasciei Buck prin interpunerea de țesut adipos (citați de 82).

Astăzi se folosește, aproape în exclusivitate, *tratamentul medicamentos*, în special hormonoterapia. Tratamentul cu ACTH și cortizon pe cale generală nu a avut decât efecte moderate. Injecțiile locale cu hidrocortizon au dat rezultate bune, mai ales în formele mai puțin avansate (87). Se pot asocia hormonoterapiei locale și injecții cu hialuronidază.

S-au mai recomandat electroliza, diatermia, injecțiile cu fibroli-zină. Radiul și razele X, ca și ultrasunetele sînt mijloace terapeutice care pot fi folosite în aplicații locale, mai ales cînd celelalte măsuri terapeutice s-au dovedit ineficace.

Vitamina E, în doze masive, trebuie asociată totdeauna.

Paniculita nodulară febrilă

(Boala Weber-Christian)

Definiție și generalități. Paniculita nodulară febrilă (P.N.F.) este o hipodermită nodulară nesupurativă, de cauză necunoscută, care evoluează cu episoade febrile și noduli lipomatoși subcutanați pasageri.

Descrisă la sfîrșitul secolului trecut de Pfeiffer, ea a fost cunoscută mai bine după lucrările lui Weber (1925) și Christian (1929).

P.N.F. este o boală rară ; în ultimii ani, numărul cazurilor cunoscute tinde să crească, datorită faptului că boala este mai bine cunoscută și cazurile sînt diagnosticate mai ușor, fenomen caracteristic în ultimul deceniu și pentru P.N.F. Astfel, pînă în 1956 existau 86 de observații publicate (Popoff și Wheelock), iar în 1965 se cunosc 120 de cazuri (Schuppy). Noi am avut ocazie să urmărim 6 cazuri diagnosticate clinic și histologic ; în 3 dintre ele am constatat asocierea cu indurația plastică a penisului (boala La Peyronie) (89).

Etiopatogenie

Nu se cunosc cauzele apariției acestui sindrom.

Vîrsta și sexul ca factori favorizanți sînt demonstrați prin prezența bolii mai cu seamă la adulți între 20 și 40 de ani, cu o preponderență, indiscutabilă, pentru sexul feminin (80%).

Factorii infecțioși au fost și ei incriminați în diferite lucrări. Argumentele pentru natura infecțioasă a bolii se bazează mai ales pe evoluția cu episoade febrile și pe analogia cu unele paniculite infecțioase, care se constată la animale (Duran-Raynals).

Unii cercetători au găsit ridicat titrul antistreptolizinelor (Pierini și colab. ; Dubois și colab. etc.). S-a putut, de asemenea, determina apariția paniculitei după vaccin streptococic (Korting) sau infecție sta-



filococică (Andrup). Prin asemănarea unor cazuri cu eritemul indurat Bazin, a fost luată în discuție și etiologia tuberculoasă (Carol).

Factorii toxici sînt reprezentați mai cu seamă de unele medicamente, între care un loc de seamă îl ocupă cele care conțin brom și iod (Weher, Miller etc.).

Factorii iritativi și traumatici sînt reprezentați, după Schuppy, de substanțele uleioase injectate local, traumatisme locale sau agresiuni termice (261).

Patogeneza. Mecanismul patogen al sindromului rămîne obscur. Condițiile etiologice menționate par să ducă la apariția unui factor circulant asemănător cu cel din periarterita nodoasă sau din flebita migratoare, determinat de o reacție antigen-anticorp de natură microbiană (Weyler), întregul tablou clinic și histologic prezentîndu-se ca expresia unei reacții tisulare hiperergice (citată de 261).

Alterările țesutului adipos după traumatisme sau infecții determină, după Kellner, un proces de inflamație resorbită, care poate duce la formațiuni granulomatoase cu lipofage — lipogranuloamele — (citată de 261).

Prin evoluția sa în episoade febrile și tendința marcată la recidive se scoate în evidență caracterul imunitar al bolii și se poate face deosebirea de granuloamele cu lipofage, care au altă natură.

Mortopatologie

Procesul lezional caracteristic se găsește în principal în hipoderm. Acolo este sediul nodulului caracteristic. Epidermul este absolut normal, iar în derm pot fi semnalate ușoare infiltrate perivasculare.

Evoluția nodulului hipodermic se face în general în trei faze: 1) în primele 24 de ore apare un infiltrat leucocitar difuz al lobulilor adipoși, cu edem și congestie; 2) în jurul celulelor adipoase apar histiocite care pot crea aspectul unei rozete, maroînd acțiunea fagocitară a histiocitelor — într-un interval de 3 săptămîni, celulele adipoase sînt fagocitate; 3) stadiul cicatriceal este caracterizat prin dezvoltarea de fibre colagene în locul procesului de lipofagocitoză.

Diferențierea histologică de alte hipodermite inflamatoare nu este ușoară; ea se bazează mai ales pe păstrarea septurilor interlobulare hipodermice, pe absența leziunilor vasculare sau pe existența unor leziuni minime. În stadiul incipient se constată un exsudat mucopolizaharidic care poate fi pus în evidență cu ajutorul colorației Hotchkiss-McManus.

Simptomatologie

Boala se instalează rapid, fără fenomene prodromale caracteristice.

Sindromul general este caracterizat prin febră, care urcă uneori pînă la 40° , astenie, inapetență; bolnavii slăbesc rapid în perioada evolutivă.

Sindromul algic interesează mai multe articulații, durerile sînt de intensitate diferită, fără semne obiective de inflamație articulară; foarte frecvent se întîlnesc tumefacții articulare. Se constată, uneori, asocierea cu reumatismul acut sau cu poliartrita reumatoidă.

Sindromul cutanat. În cîteva ore de la semnele de debut apar nodulii subcutanați, de mărimi diferite, de la 0,5 pînă la 10—12 cm diametru; în aceste din urmă cazuri este vorba mai degrabă de fuziunea mai multor noduli, formînd placarde indurate. Nodulii sînt bine delimitați, aderă la piele care, de obicei, apare de culoare roșie-violacee, dar nu aderă la planurile profunde; la presiune, aceste formațiuni sînt ușor dureroase.

Sediul nodulilor subcutanați se află mai ales la membrele inferioare, la fese și abdomen, fără să aibă un caracter simetric. Mai rară este prezența acestora pe torace, gît, brațe și față.

Evoluția nodulilor este în general uniformă: după cîteva săptămîni volumul lor descrește, începînd cu zona centrală, iar pielea care-i acoperă capătă o culoare brună; după dispariția lor, uneori rămîne o depresiune, datorită atrofiei țesutului grăsos. Rareori consistența unor noduli scade, ei devin fluctuenți, după care se ulcerează, lăsînd să se scurgă un lichid uleios.

Sindromul visceral. Fără a avea un caracter constant, poate fi întîlnită participarea inflamatoare a diferitelor viscere, tradusă prin pleurezie, pericardită, splenomegalie, noduli pulmonari, leziuni osoase distructive, irite, sclerite, albuminurii etc.

Sindromul umoral. Viteza de sedimentare a hematiilor este constant accelerată și se constată o anemie hipocromă și leucopenie.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv se bazează pe erupția cutanată și mai ales pe examenul biopsic care pune în evidență infiltrația leucocitară cu reacția lipofagică caracteristică, în timp ce septurile interlobulare sînt intacte.

Diagnosticul diferențial se face, în primul rînd, cu eritemul indurat Bazin, cu sarcoidoza hipodermică Darier-Roussy sau sarcoidoza cutanată Boeck, eritemul nodos ș.a.

În toate aceste boli, sindromul cutanat, asemănător la examenul clinic, diferă ca evoluție și, bineînțeles, aspectul histologic este diferit.

Evoluție și prognostic

Evoluția. În general, episoadele evolutive durează 2—3 săptămâni, au un caracter recidivant și vindecarea poate să apară într-un interval de 2—3 ani.

Prognosticul. Evoluția bolii poate fi agravată sau chiar mortală, dacă apar embolii grăsoase în plămâni, steatonecroză hepatică, degenerare hidropică a suprarenalei sau insuficiență renală.

Tratament

Tratamentul antiinfecțios urmărește asanarea focarelor de infecție prin administrarea de sulfonamide, penicilină și cloramfenicol.

Tratamentul antiinflamator se bazează, în primul rând, pe cortizonoterapie în doze moderate, fenilbutazonă și, în cazurile recidivante, pe antimalarice de sinteză. În unele lucrări s-a menționat eficacitatea roentgenterapiei, dar această terapeutică ni se pare excesivă, mai ales că nici unul dintre agenții terapeutici menționați nu scurtează durata episodului evolutiv, ci doar intensitatea manifestărilor cutanate sau viscerale.

Eritemul nodos

Definiție și generalități. Eritemul nodos (E.N.) este un sindrom care a primit și denumirea de dermatită contuziformă, deoarece apare sub formă de echimoze cutanate care acoperă nodozități dermo-epidermice cu sediul de predilecție la extremități; în mod obișnuit, fenomenele cutanate, care au evoluția și aspectul caracteristic echimozelor, se însoțesc de o stare febrilă și dureri articulare.

Boala apare mai frecvent la femeie decât la bărbat, nu are predilecție pentru o anumită vîrstă, semnalîndu-se o incidență crescută iarna și primăvara.

Etiopatogene

Considerat de pediatri ca o manifestare caracteristică tuberculozei, E.N. reprezintă un mod particular de reacție a tegumentelor la agenți diferiți.

Infecția tuberculoasă. Ponderea infecției tuberculoase în determinarea E.N. este astăzi mult mai scăzută. Acest sindrom poate

apărea mai ales la tineri cu primoinfecție tuberculoasă, când poate fi constatat radiologic și complexul ganglio-pulmonar. În general, în aceste cazuri E.N. este contemporan pozitivării cutireacției la tuberculină.

Alte infecții. Un număr mare de infecții se pot însoți de E.N. Printre acestea, un loc important îl dețin cele cu streptococ hemolitic. Sindromul se întâlnește însă și în cursul unor boli ca reumatismul acut, scarlatina, difteria, boala Nicolas Favre, boala „zgârieturii de pisică” ș.a. Se semnalează de asemenea cazuri apărute în cadrul ascaridiozelor, micozelor etc.

Reacții medicamentoase. Printre medicamentele care produc manifestări caracteristice E.N., în primul rând pot fi citate iodurile, bromurile, barbituricele și sulfamidele.

Patogeneza. În general, astăzi se consideră că E.N. este un sindrom cu caractere histologice și clinice bine conturate, avînd la bază o reacție de tip alergic la diferite toxine sau medicamente. Unele cercetări scot în evidență o anumită predispoziție individuală sau familială (Rosswal). Deoarece opiniile sînt foarte diferite, iar susținerea lor încă neconcludentă, ne putem mărgini doar să subliniem că E.N. reprezintă expresia unei reacții imunitare, în componența căreia poate fi inclusă și o predispoziție genetică.

Morfopatologie

Examenul histologic al nodozităților cutanate pune în evidență dilatația plexurilor vasculare care se găsesc la limita dintre derm și hipoderm; în esență este vorba deci de o vascularită; aceasta se însoțește de edemul substanței fundamentale conjunctive. Aceste elemente explică, pe de o parte, caracterul echimotic și, pe de altă parte, caracterul nodular proeminent al leziunilor. Infiltrația celulară este reprezentată de limfocite, fibrocite, histiocite și polimorfonucleare. Leziunile nu au niciodată un caracter supurativ.

În perioadele mai tardive se constată grupuri de histiocite în jurul unei fisuri cu aspect de artefact al țesutului conjunctiv compact. Acest aspect este considerat ca specific pentru E.N. Deși unii cercetători au fost înclinați să considere leziunile ca forme ale tuberculozei cutanate, trebuie menționat că în E.N. nu există cazeificare și nici structuri foliulare cu celule epitelioid.

Simptomatologie

Debutul. Din punct de vedere clinic se descrie o *perioadă pre-eruptivă* (neobligatorie), de 3—5 zile, caracterizată prin febră, astenie și faringită.

Sindromul cutanat. După perioada de debut apar nodozități cutanate, mai ales pe fața anterioară a gambelor, fără să se schimbe culoarea tegumentelor. După câteva ore, în zonele interesate pielea devine roșie, caldă și dureroasă la apăsare. Diametrele nodozităților variază între 1 și 5 cm; formațiunile nodulare sînt proeminente și net delimitate față de tegumentele integre. După câteva zile, relieful dispare, dar colorația roșie se intensifică, devine echimotică, urmînd evoluția coloristică a tuturor echimozelor. Uneori, pot apărea elemente noi care să treacă prin aceleași stadii evolutive; totuși, vindecarea survine în 3—6 săptămîni.

Sindromul articular. Durerile reumatismale sînt aproape constante, mai ales în perioada inițială a bolii. Ele își au sediul mai ales la degete, pumni, coate, umeri și genunchi. Tumefacțiunile articulare și hidartrozele sînt mai puțin frecvente.

Sindromul visceral. Participarea viscerală este destul de frecventă, în primul rînd apărînd manifestări din partea aparatului respirator. Tusea și expectorația sînt semnele clinice care traduc existența unei bronșite, a unei adenopatii și reacții inflamatoare hilare, descoperite radiologic și în cazurile în care etiologia tuberculoasă nu este în cauză. În aceste cazuri, reacția la tuberculină este negativă.

Semnele generale. Febra și alterarea moderată a stării generale, instalate de la debut, se accentuează în perioada de stare, cu oscilații corespunzătoare stingerii sau recidivelor sindromului cutanat.

Examenenele de laborator. Uneori, apare o leucocitoză, U.S.H. este accelerată, iar intradermoreacția la tuberculină este pozitivă în cazurile de primoinfecție tuberculoasă.

Diagnostic. *Diagnosticul pozitiv* este simplu, bazat mai ales pe apariția nodozităților cutanate și a sindromului articular.

Diagnosticul diferențial se face mai ales cu *sarcoidoza*, care prezintă leziuni cutanate asemănătoare, dar nedureroase, cu *meningococemiile cronice*, care au un tablou clinic similar, dar în care examenenele bacteriologice pun în evidență germenul patogen, cu *eritemul indurat Bazin*, lipsit de simptome generale, și cu *eritemul polimorf*, în care reacția generală este mai discretă, în timp ce elementele cutanate apărute în episoade eruptive (cu durată de 3—5 zile) au fie aspect eritematos-papulos, fie eritematos-vezicular.

Evoluție și prognostic

Boala în general dispare în circa 3—6 săptămîni, dar prognosticul depinde de factorii etiologici: fără urmări în cazul infecțiilor strepto-

cocice, urmează evoluția bolii de bază în tuberculoză, sarcoidoză, micoze etc.

Tratament

Măsurile generale. Ca în cazul oricărei stări febrile, repausul este recomandabil.

Tratamentul medicamentos depinde, în mod hotărâtor, de etiologia sindromului. În tuberculoză se vor administra tuberculostatice, în sindroamele de natură infecțioasă, antibiotice (mai ales penicilină), iar ca medicație antiinflamatoare, aspirina sau fenilbutazonă.

Terapia cortizonică este rezervată cazurilor care nu răspund la antibiotice și antiinflamatoare. Efectul terapeutic poate fi uneori spectacular: dispariția sindromului articular și cutanat în 12—48 de ore.

Purpura trombotică trombocitopenică

Definiție și generalități. Purpura trombotică trombocitopenică (P.T.T.) este un sindrom caracterizat prin purpură, trombocitopenie, anemie hemolitică și tulburări neurologice care sugerează existența unei meningite sau a unei hemoragii subarahnoidiene.

Primul caz de boală a fost prezentat de Moschcowitz (1925), sub denumirea de anemie acută pleiocromă, cu tromboză hialină a arteriolelor terminale și a capilarelor. Denumită uneori și boala Moschcowitz, este cunoscută mai ales sub numele de purpură trombotică trombocitopenică. Symmers (1952) o denumește microangiopatie trombotică trombocitopenică.

Etiopatogene

Nu se cunoaște cauza acestui sindrom, deși unele cercetări (38) susțin existența unei infecții meningococice (Brunson, 1955). Într-un caz pe care l-am urmărit, boala apare în cursul unei infecții sinuzale și este exacerbată de alergia la penicilină. Sindromul este înrudit cu anumite colagenoze, mai ales cu lupusul eritematos diseminat și cu periarterita nodoasă. Legăturile cu aceste boli constau în coexistența lor frecventă, distribuția asemănătoare a leziunilor viscerale, creșterea nivelului globulinelor plasmatică și constatarea unor teste serologice anormale. A fost descrisă de asemenea existența unor anticorpi împotriva eritrocitelor, trombocitelor și endoteliilor (Wiele, 1956). Erupția purpurică este secundară trombocitopeniei, pe oînd trombozele în capilare și arteriole se datoresc aglomeratelor de plachete (312).



Gardner (1965) semnalează un caz de P.T.T. care apare după 7 zile de tratament cu fenilbutazonă pentru poliartrită reumatoidă; s-a constatat, de asemenea, o tiroidită Hashimoto, trombii afectând vasele sinovialei articulare și pe cele tiroidiene (119).

Mortopatologie

Leziunea principală în acest sindrom este reprezentată prin obstrucția arterelor mici și a arteriolelor cu o substanță hialină acidofilică. Această substanță a fost considerată ca fiind provenită din trombii plachetari care se formează în urma leziunilor endoteliale. Cercetările ulterioare efectuate asupra acestui material au arătat că este format, în parte, din substanțe reactive imunochimic, provenind din fibrină și din plachete agregate. Testele de histochimie dovedesc că este vorba de mucopolizaharide (acid hialuronic și condroitin-sulfuric) asociate cu proteine.

Leziunile trombotice se întâlnesc mai frecvent în miocard, suprarrenală, pancreas, corticala rinichiului și în substanța cenușie a creierului. Aceste leziuni pot fi găsite și în alte regiuni ale organismului, interesând și venele. Unul dintre cazurile noastre a prezentat o tromboză venoasă a gambei.

Simptomatologie

Debutul bolii este marcat prin alterarea stării generale, cefalee, fatigabilitate, mialgii și artralгии; uneori, aceste semne prodromale nespecifice pot dura săptămâni sau luni.

Perioada de stare. *Temperatura* este ridicată, iar durerile musculare și osoase sînt generalizate, asociindu-se cu manifestări clinice de *meningism*. Pe tegumentele trunchiului și ale membrelor apar *pete purpurice*; coexistă epistaxis și gingivoragii, precum și semnele clinice ale unor hemoragii viscerale (hematemeză și melenă, hemoptizii, metroragii, hematurii etc.) Destul de frecvent se întâlnesc hepatosplenomegalie și adenopatii în diferite regiuni.

Interesarea aparatului cardio-vascular se traduce prin tahicardie, ritm de galop și suflu sistolic, în timp ce leziunile renale produc albuminurie, hematurie și azotemie. Uneori, apar tromboze vasculare periferice.

Leziunile sistemului nervos central dau naștere la convulsii, hemiplegii, afazii și paralizii ale nervilor cranieni. Din punct de vedere psihic se semnalează iritabilitate, stări confuzionale, stupoare și delir. Aceste manifestări pot fi durabile și de intensitate mereu crescîndă sau trecătoare.

Hematologic, se constată semnele unei anemii progresive hemolitice, cu hematii modificate („schizocite“, „sferocite bizare“, hematii în formă de cască etc.) ; alteori însă, numărul hematiilor este normal.

Plachetele sanguine sînt, cel mai adesea, în jurul a $100\,000/\text{mm}^3$, cu tendință de scădere în perioadele evolutive și de creștere în cele de remisiune. Nu se remarcă tulburări în dezvoltarea sau maturarea megakariocitelor din măduva osoasă, dar uneori numărul acestora poate fi crescut. Globulinele plasmatică sînt sporite și, uneori, apar false teste serologice pozitive pentru sifilis sau celule L.E. Testul Coombs este de obicei negativ, în unele cazuri putînd fi însă pozitiv.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv se bazează pe purpura cu trombocitopenie, anemia hemolitică și simptomele neurologice sau psihice.

Diagnosticul diferențial se va face cu purpura Henoch, cu reacțiile purpurice la medicamente, cu leucemia acută, cu septicemiile și cu purpura trombocitopenică idiopatică.

Evoluție și prognostic

În mod obișnuit, boala evoluează acut către exitus, în cîteva zile sau cîteva săptămîni. Totuși se cunosc și cazuri cu evoluție cronică, care ajung la deces în cîteva ani, după perioade alternative de exacerbări și remisiuni.

Tratament

Transfuziile sanguine nu influențează, în mod durabil, numărul hematiilor.

Cortizoterapia în doze mari (60 mg Prednison/zi) poate avea rezultate spectaculare asupra sindromului purpuric și hematologic, fără a influența însă evoluția fatală.

Splenectomia se dovedește utilă în ameliorarea sindromului hemolitic.

Neurofibromatoza Recklinghausen

Neurofibromatoza descrisă de Recklinghausen este o boală cu caracter familial și ereditar, caracterizată prin apariția a numeroase tumori în piele și pe traiectele nervilor.

Etiologie

Boala poate apărea la orice vîrstă și are tendința să progreseze. Anumite condiții endocrine, ca de exemplu cele care determină acromegalia, par să favorizeze apariția bolii. Unii autori cred că ar fi vorba de tulburări displazice, de dezvoltare.

Morfopatologie

După autorii moderni, tumorile cutanate ar fi în general fibroame. Ele sînt formate din fibroblaști și fascicule colagene. Aceste celule au uneori proprietăți fagocitare, înglobînd grăsimi și hemosiderină. Tumorile sînt foarte bogate în substanță fundamentală mucoidă, ceea ce le conferă o consistență moale. Ele par să provină, în general, din țesutul conjunctiv perineural și din celulele Schwann.

Geneza acestor tumori a fost mult discutată, dar nu este încă perfect lămurită, mai ales că nu există încă criterii morfologice foarte sigure de diferențiere a elementelor conjunctive de celulele schwannice.

Recklinghausen a atribuit acestor tumori o origine mezenchimală, pe cînd Masson le-a atribuit o origine ectodermică.

Niculescu (207) arată că celulele din tumorile bolii Recklinghausen conțin granulații II, care au fost descrise de Reich și sînt caracteristice celulelor schwannice ale nervilor mielinici. Aceste granulații sînt metacromatice și trebuie diferențiate de cele ale mastocitelor, în comparație cu care sînt mai mari, inegale și neregulate. Noi nu cunoaștem în organism alte celule cu granulații metacromatice. Celulele conjunctive din jurul tecii Schwann pot fagocita aceste granulații, cînd există o înmulțire exagerată a celulelor Schwann. Astfel, Crăciun (70) a descris în nevrita periferică din tifosul exantematic existența acestor granule în poliblaști și fibroblaști, consecutiv unui proces de fagocitoză. Același lucru a fost observat și de Doinikov în tuberculoză.

Mai de mult se distingeau fibroamele provenite din țesutul perineural, de origine mezodermică, de schwannoamele provenite din celulele tecii Schwann, de origine ectodermică. S-a constatat însă că, de multe ori, și tumorile cutanate sînt în legătură cu un filet nervos subțire al pielii. Tumorile sînt denumite neurofibroame. Originea lor este, după părerile cele mai moderne, dualistă. Aceeași concepție a fost apărută și de Niculescu, în 1955 (207). La formarea lor participă atît țesutul conjunctivo-mezodermic, oît și celulele schwannice ectoderme, în proporții diferite. Pentru o participare sigură a țesutului conjunctiv pledează și coexistența neurofibromatozei cu neurolipomatoza, care a fost semnalată pentru prima oară de Bailey, în 1938, și, mai recent, de Even. Acesta din urmă insistă foarte mult asupra coexistenței celor

două boli, arătînd că este vorba de tulburări mezenchimale generalizate (108).

În tumorile cutanate predomină elementele conjunctive, pe cînd în cele așezate de-a lungul nervilor predomină elementele schwannice. Fibrele conjunctive nu formează numai o stromă, ci contribuie chiar la formarea tumorii. Ele iau aspecte de vîrtejuri și de forme palisadice. În neurofibroamele mari predomină, uneori, substanța fundamentală mucoidă. Aceste tumori sărace în elemente fibrilare sînt foarte moi și pot ajunge pînă la formarea de chisturi, uneori multiloculate, menținîndu-se doar o capsulă fibroasă dură. Alteori există o netă predominanță a fibrelor sau a celulelor conjunctive. Aceste tumori bogat celulare sînt cele care prezintă o tendință mai mare la degenerare malignă; mai ales în caz de recidive, pot apărea atipii celulare și o creștere infiltrativă, deci caractere de fibrosarcom. De aceea, în ultimul timp nu se mai recomandă ablația tumorilor, decît dacă produc simptome compresive prea supărătoare.

Celulele neurofibroamelor sînt alungite, fusiforme, cu un nucleu mare, bogat în cromatină. Celulele schwannice se transformă și capătă aceleași aspecte. Tumorile au, de obicei, o pigmentare brună. Tendința lor este să depună lipoizi birefringenți.

Simptomatologie

Leziunile ating pielea, nervii și oasele. Pe piele apar pete pigmentare și tumori cutanate; de-a lungul nervilor există neuroformații tumorale, iar uneori coexistă anomalii neuro-meningiene, anumite modificări osoase și tulburări endocrine.

Tumorile cutanate pot aparține atît pielii, cît și țesutului subcutanat. Ele apar pe trunchi, de-a lungul coloanei vertebrale, pe fese și rareori pe față. Consistența lor este moale. Pot fi foarte mici sau să ajungă la dimensiuni foarte mari; de obicei o singură tumoare atinge dimensiuni enorme și este denumită „tumoare majoră”. Tumourile sînt pediculate sau sesile, mobile, neaderente. Uneori, se poate observa aspectul de așa-numit „nevrom plexiform”, care este o tumoare mare, gelatinoasă, foarte bogată în substanță fundamentală mucoidă; poate să apară pe gît, pe cap, pe față sau pe membre.

Pielea este îngroșată. Membrele pot apărea uneori tumefiate, enorme, de aspect elefantiazic. Poate să existe și o pahidermie marcată a pielii capului, aceasta pîrînd străbătută de șanțuri și bureleți.

Petele pigmentare sînt de mărimi diferite și apar pe părțile acoperite ale corpului; sînt plane și au o dispoziție neregulată. Unele plăci pot ajunge la dimensiuni mari. Aceste pete sînt deosebite de nevii pigmentari, dar uneori pot coexista cu aceștia.

Tumorile nervilor apar atât pe traiectul nervilor periferici, cât și pe cel al nervilor cranieni; pot fi așezate și la punctul de emergență a nervilor, pe rădăcinile nervoase. Uneori, există tumori și pe fibrele simpatice. Aceste tumori pot fi izolate sau înălțuite.

Modificările osoase. Există modificări ale scheletului: *spina bifida*, anomalii ale coastelor, ale vertebrelor, încurbări ale oaselor lungi și cifo-scolioză. Microscopic, se observă zone de rarefacție și zone de hipertrofie a substanței osoase. Uneori, apar și tumori subperiostice.

Tulburările endocrine. Acromegalia este frecventă, dar se pot întâlni variate feluri de insuficiențe glandulare, ca de exemplu: sindrom adipozo-genital, insuficiență hipofizară, tiroidiană, ovariană, testiculară și suprarenală.

Tulburările psihice sînt foarte frecvente.

Tulburările oculare. Pot exista tumori ale nervului optic sau ale chiasmei. Uneori, se observă anomalii retiniene, tumori iriene și tumori juxtapapilare.

Evoluție

Boala poate apărea oricînd și evoluează ani de zile, prin puseuri succesive. Prognosticul este sumbru, mai ales în cazurile în care există tumori cerebrale sau chiar tumori gigante. Se citează cazuri rare de malignizare. În ultimul timp se pare că degenerarea tumorilor s-a observat mai frecvent decît înainte.

Forme clinice

Acestea sînt în funcție de predominanța simptomelor. În general, există două tipuri de neurofibromatoză: cutanat și nervos.

Formele cutanate pot fi, la rîndul lor, caracterizate printr-un număr foarte mare de tumori, prin foarte puține tumori sau printr-o singură tumoare gigantă.

Formele nervoase se pot împărți în două subgrupe: cele cu localizări periferice și cele cu localizare centrală. Sînt interesante localizările pe nervul acustic sau optic, care pot constitui singura expresie a bolii, ca și localizările în unghiul ponto-cerebelos sau pe rădăcinile rahidiene. Acestea din urmă pot provoca sindroame de compresiune a măduvei sau cozii de cal. Uneori, există tumori cerebrale. Se poate observa cîteodată și o infiltrație neoplazică difuză, denumită „schwannoză centrală”.

Există și forme clinice caracterizate numai prin prezența tumorilor osoase subperiostice.

În literatură sînt citate cazuri de *asociere a neurofibromatozei cu osteomalacia*. Acești bolnavi prezintă numeroase fracturi spontane. Din punct de vedere anatomopatologic se observă osteomalacie cu osteoporoză, datorate apariției unui țesut conjunctiv mucoid — cu punct de plecare în periost — care înlocuiește osul. Această asociere este mai frecventă decît se credea înainte. Studiile recente ale autorilor englezi au arătat că este vorba de un „rahitism vitaminorezistent”, datorit unor anomalii ereditare renale, și anume ale tubilor renali. Calciul și fosforul seric sînt mult scăzute. În tratament trebuie administrate doze extrem de mari de calciu și de vitamină D.

În ultimul timp s-a mai citat *asocierea neurofibromatozei cu sindroame musculare*, cum este miotonia atrofică de tip Steinart.

Am arătat că (108) *neurolipomatoza* (boala Arsberg sau Roch-Leri) este considerată ca făcînd și ea parte din sindromul Recklinghausen. Această lipomatoză circumscrisă multiplă ar fi de fapt o formă specială a sindromului neurofibromatos. Tumorile pornesc tot din teaca nervilor periferici formîndu-se, după caz, neurolipome sau neurofibroame.

Tratament

Pînă acum a fost preconizat tratamentul chirurgical, înlăturîndu-se, pe cît posibil, tumorile mari care dau sindroame de compresiune. În ultimul timp, autorii francezi au atras atenția asupra pericolului exerezei tumorilor; după părerea lor, atît în cazurile de neurofibromatoză, cît și în cele de neurolipomatoză (108) tumorile nu trebuie excizate decît dacă, într-adevăr, situația și mărimea lor reprezintă un pericol pentru viața bolnavului. Ablatiile numeroase și repetate pot duce la recidive sau chiar la degenerescență malignă, înrăutățind astfel starea generală a bolnavului și chiar periclitîndu-i viața. Nu se cunoaște un tratament cu eficacitate certă.

Urticaria pigmentară

Este o boală caracterizată prin apariția pe piele a unor pete pigmentare brune sau a unor tumori moi, care pot deveni foarte ușor urticariene.

Etiologie

Etiologia este necunoscută. În orice caz, avem de-a face cu o boală de sistem, fapt dovedit prin participarea întregului aparat vascular și a sistemului osos.

Morfopatologie

La nivelul *pielii*, în straturile superficiale ale corionului, există o acumulare masivă de mastocite. Această infiltrație poate să ia uneori un caracter nodular și acumularea de mastocite să ducă la formațiuni de tip tumoral în derm. De aceea, unii autori o denumesc mastocitoză (78). Se observă și o intensă pigmentare melanică. Proliferarea mastocitară poate fi găsită în măduva osoasă, în sânge și în diferite organe.

Uasele sînt foarte fragile. Pot apărea și hemoragii cutanate (11, 12).

Oasele prezintă, radiologic, zone translucide și neregularități. Probabil că este vorba de infiltrații cu mastocite în țesutul osos (11).

Simptomatologie

Cel mai important semn este pruritul intens și foarte supărător. Pe piele apar macule brune, infiltrate și tumori moi, brune și ele. Pigmentația aceasta melanică este foarte accentuată. Cînd leziunile nu se limitează la piele, ci sînt viscerale, evoluția bolii poate fi mortală, în timp ce simptomatologia îmbracă aspectele patologiei organelor interesate.

Tratament

Nu se cunoaște un tratament etiologic. Se întrebuintează calmante locale cunoscute din practica dermatologică.

În cazurile cu forme cutanate-viscerale se pot încerca ACTH și cortizonul.

Epidermoliza buloasă ereditară

Este o boală familială, caracterizată prin vezicule subepidermice și bule localizate pe piele și pe mucoasa bucală.

Etiopatogenie

Boala poate apărea la orice vîrstă, dar mai ales în copilărie. Unele forme au caracter familial. Elementele buloase apar sub influența unor traumatisme locale, chiar și minore. Au fost incriminate tulburări endocrine, sifilisul congenital și alte cauze, dar pînă în prezent nu se știe nimic sigur. Unii o consideră drept o angioneuroză. Asboe-

Hansen (9) crede că este vorba de modificări primare ale țesutului elastic. El socotește boala drept o colagenoză, în care este atinsă componenta elastică a țesutului conjunctiv.

Morfopatologie

Este vorba deci de o colagenoză cu atingere în special a țesutului elastic. Fibrele elastice sînt fragmentate, subțiate, degenerate, atrofice. Numărul lor este mult diminuat. Uneori pot să dispară cu totul, mai ales în forma distrofică.

Vasele sînt dilatate, cu pereții mult subțiați, din cauza degenerării țesutului elastic. În jurul vaselor capilare există un infiltrat inflamator.

Pe piele se formează bule, care de fapt rezultă dintr-un clivaj epidermic survenit fie la suprafață, fie în profunzime.

Simptomatologie

Pe piele și pe mucoasa bucală apar vezicule și bule subepidermice. Veziculele pot fi diseminate oriunde, dar se localizează de predilecție pe partea dorsală a articulațiilor. Pielea este extrem de vulnerabilă. Apar foarte ușor hemoragii și echimoze. Bulele pot avea un conținut seros sau sanguinolent; ele nu apar niciodată spontan, ci totdeauna în urma frecării, atingerii sau chiar a simplei presiuni exercitate de veștminte, deci după traumatisme minime.

În noțiunea de epidermoliză buloasă sînt cuprinse astăzi trei forme diferite.

Epidermoliza buloasă simplă (transmitere ereditară cu caracter dominant). Această formă apare la naștere, în prima copilărie sau chiar după vîrsta de 7 ani. Veziculele se găsesc în principal pe mîini și picioare și în apropierea marilor articulații. Se întîlnește de asemenea o hiperhidroză palmară și plantară, mai accentuată în timpul verii, și însoțită de o sporire a veziculelor. Veziculele formate se vindecă fără să lase cicatrice. Rareori sînt interesate și mucoasele. Starea generală și dezvoltarea somatică a copilului nu sînt modificate. De multe ori fenomenele cutanate se ameliorează sau dispar o dată cu pubertatea.

Epidermoliza buloasă distrofică cu caracter dominant. Aspectul caracteristic al acestei forme îl constituie modificările albopapulomatoase. Ele apar mai ales pe trunchi, ocazional găsindu-se și pe mucoase. Aceste modificări se ivesc cam în al doilea an după naștere. Elementele cutanate sînt constituite de papule albicioase sau fildeșii, rotunde

sau ovalare, lipsite de reacții inflamatoare. Numărul acestor elemente este mare (peste o sută). Rareori asemenea elemente se transformă în vezicule.

Epidermoliza buloasă distrofică cu caracter recesiv. În această formă sînt incluse două tipuri: a) *epidermoliza buloasă ulcero-vegetantă* și b) *epidermoliza buloasă letală*. Aceste forme sînt grave și impietează asupra dezvoltării generale a bolnavilor.

a) *Epidermoliza buloasă ulcero-vegetantă.* În afară de vezicule apar leziuni epiteliale cu ulceratii și formare de țesut de granulație, care sînt uneori urmate de cicatrice. Laringele și mai ales corzile vocale sînt deseori interesate. Cel mai adesea, acești copii sînt subdezvoltați.

b) *Epidermoliza buloasă letală* duce în general la moarte în primele luni ale vieții. Elementele veziculare de dimensiuni mari, ca și leziunile mucoase sînt prezente de la naștere sau apar după cîteva zile. Numărul și dimensiunile acestora arată o tendință la creștere. Decesul survine în general în cîteva zile sau în cîteva luni. Unele observații menționează supraviețuiri pînă în jurul vîrstei de 2 ani.

Tratament

Nu se cunoaște nici un tratament eficace. S-a încercat hormonoterapia cu extracte din diferite glande endocrine. În cazurile suspecte trebuie instituit și tratamentul antisifilitic. Într-un caz, Șt. Gh. Nicolau a obținut rezultate bune cu vitamina PP. Acest autor crede că ar exista o legătură cu porfirinuria, care se observă deseori în această boală; în plus, recomandă tratamente locale, paliative, antiseptice. În unele cazuri, prin cortizonoterapie s-a obținut o sistare temporară a formării veziculelor. În epidermoliza simplă s-au obținut cîteodată ameliorări modeste cu antimalarice de sinteză.

Cutis Hyperelastica

(*Sindromul Ehler-Danlos*)

Este o boală în care predomină leziunile țesutului elastic.

Etiopatogene

Boala apare deopotrivă la bărbați și femei și are un caracter ereditar autosomal dominant. S-au observat unele forme severe, în caz de consangvinitate.

Morfopatologie

În țesutul conjunctiv din întregul organism există o creștere marcată a țesutului elastic. Fibrele elastice sînt hipertrofiate, întortocheate, au un aspect mai grosolan decît fibra normală, care este foarte fină. În schimb, apare o atrofie marcată a fibrelor colagene, care sînt fragmentate, degenerate, atrofice.

Simptomatologie

Pielea poate fi ușor ridicată de pe țesuturile subiacente, în falduri largi care sînt foarte elastice, tegumentul revenind la aspectul inițial imediat după încetarea tracțiunii. Pielea este foarte sensibilă, fragilă, mai ales în regiunea articulațiilor. Apar și formațiuni de aspect tumoral. Există o fragilitate vasculară cu tendință la hemoragii.

Articulațiile, aproape toate atinse, prezintă o hipersensibilitate marcată (9).

Boala are caracter de sistem (9).

Nu se cunoaște nici un fel de tratament eficace.

Striae atrophicae

Sub acest nume se înțeleg striatiile care apar pe tegumente, din cauza ruperii fibrelor conjunctive, în special a celor elastice. Aceste striatii apar la persoane obeze, pe abdomen la gravide, pe sîni după lactație. Ele apar însă și în sindromul Cushing, atît în părțile care suferă o distensie, ca abdomenul și șoldurile, cît și pe brațe, umeri și în alte regiuni. Pot avea o culoare purpurie sau albicioasă.

Se știe că în hipercorticoidism se produce o marcată degenerare a țesutului elastic, inclusiv a celui din pereții vasculari (145). Corionul este atrofic și subțiat, substanța fundamentală este săracă în mucopolizaharide, fibrele colagene sînt atrofice și degenerate. În striatiile proaspete se mai observă încă leziuni ale fibrelor, tumefieri și fragmentări. În cele vechi, țesutul elastic este complet distrus. Celulele sînt și ele diminuate ca număr.

Studiind comparativ boala Cushing, s-a constatat că și aci corionul este foarte sărac în celule, fibrele sînt degenerate, atrofice, iar cel mai grav sînt atinse fibrele elastice, care pot să dispară complet (145, 9). Din această cauză, vasele sanguine sînt foarte dilatate și fragile. Pereții lor sînt mult subțiați. Pot apărea ușor hemoragii și echimoze pe piele. Elasticitatea pielii este mult scăzută.

Deci, în patogenia striatiilor atrofice intră, probabil, pe lîngă un factor mecanic pur, și un factor endocrin.

Pseudoxanthoma elasticum

(Sindromul Groenblad-Strandberg)

Este o afecțiune rară, ereditară și familială, caracterizată prin leziuni generalizate ale țesutului elastic, concretizate în leziuni ale pielii, ochilor și ale aparatului cardio-vascular.

Etiopatogenie

Apare mai des la femei decât la bărbați, avînd un caracter autosomal recesiv.

Morfopatologie

În această boală, fibrele colagene sînt normale, leziunile degenerative interesînd fibrele elastice, care sînt îngroșate, tumefiate, rupte, fragmentate, dezintegrate și răsucite. Se produce fenomenul de elastorexis.

După Asboe-Hansen, tinctorialitatea se modifică și fibrele elastice pot deveni bazofile; uneori, apar calcifieri. Autorii români (208) cred că afinitățile tinctoriale nu se schimbă, că fibrele elastice își păstrează afinitatea pentru orceină, spre deosebire de degenerescența senilă, în care fibrele elastice devin bazofile (St. Gh. Nicolau).

Vasele suferă și ele din cauza degenerescenței țesutului elastic. Sînt interesate în special arterele mici și arterele foarte mari, de tip elastic, ca de exemplu aorta, care apare mult dilatată și își pierde elasticitatea normală. Din cauza leziunilor vasculare apar numeroase hemoragii cutanate și în alte regiuni.

Modificările elasticului explică și leziunile vasculare retiniene și leziunile țesutului coroidian. Se produce degenerescența țesutului elastic din membrana Bruch; prin oftalmoscop se observă striatii albicioase care se datoresc ruperii fibrelor elastice; membrana Bruch poate să plesnească complet. Toate aceste leziuni morfologice pot duce la tulburări vizuale grave.

Simptomatologie

Simptomele cele mai importante și mai grave sînt cele *oculare*. Apar tulburări vizuale. La examenul fundului de ochi se constată hemoragii retiniene. În cazurile grave, pot să existe și dezlipiri ale retinei.

În *piele*, modificările sînt marcate, dar nu grave.

Pielea este cutată, zbîrcită. Ea nu este aderentă la planurile sub-

iacente. Apar pete gălbui datorite degenerării țesutului elastic. Din cauza culorii lor, aceste formațiuni au fost denumite pseudoxantoame. Elementele acestea pot fi de mărimi și de forme foarte diferite, izolate sau confluențe. Placardele gălbui sînt situate în regiunile plicilor genunchiului, coatelor și în axilă sau pe părțile laterale ale gîtului; uneori, pot să apară și pe față, dar de obicei aceasta este respectată, spre deosebire de ceea ce se întîmplă în degenerescentă senilă. Sînt atinse de obicei numai părțile acoperite ale corpului.

Boala poate apărea la orice vîrstă și evoluează de-a lungul multor ani. Se vindecă fără a lăsa nici un fel de cicatrice.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu fenomenele de degenerescentă senilă, care sînt localizate în primul rînd la față. În plus, pseudoxantomul apare frecvent la tineri și la copii.

Pseudoxantomul este complet deosebit de xantomul cutanat propriu-zis; acesta din urmă reprezintă o dermatoză datorită unei tulburări metabolice urmate de depuneri de lipide în derm.

Pînă în prezent nu se cunoaște nici un tratament eficient.

IV. Colagenopatiile experimentale

Pentru aprofundarea mecanismelor patogenice ale colagenozelor, în ultimii ani s-au făcut progrese însemnate în producerea unor colagenopatii experimentale. Au fost încercate numeroase procedee menite să determine alterări ale țesutului conjunctiv, căutându-se apoi ca datele obținute să fie corelate cu cele provenite din observații puse în evidență de patologia umană. Cele mai importante metode pentru producerea colagenopatiilor experimentale sînt: imunologice, infectante, endocrine, chimice și fizice.

Ne propunem să prezentăm, sintetic, starea actuală a acestor studii privitoare la patologia țesutului conjunctiv.

Colagenoze provocate experimental prin metode imunologice

Cu ajutorul unor teste imunologice se pot studia astăzi modificările patologice ale țesutului conjunctiv, atît din punctul de vedere al structurii acestor alterări, cît și din acela al substratului etiopatogenic al răspunsurilor țesutului conjunctiv, confruntat cu diferiți factori agresivi. Acest fel de investigații s-a dovedit a fi foarte dificile, deoarece colagenul reprezintă o proteină extrem de stabilă, operațiile de producere a anticorpilor anticolageni dovedindu-se multă vreme infructuoase.

Boala homologă. În mod normal, un organism nu produce anticorpi împotriva propriilor sale țesuturi — autoanticorpi. Celulele formatoare de anticorpi „învață” încă din perioada fetală să nu producă autoanticorpi. Un fapt de deosebită importanță l-a prilejuit însă constatarea următoare: dacă de la naștere se injectează o substanță străină, organismul primitor va considera această substanță ca pe a sa proprie și nu va produce anticorpi împotriva ei. De pildă, dacă unui animal nou-născut i se injectează limfocite, acestea sînt tolerate și vor prolifera la animalul primitor. Fenomenul paradoxal care se

constată însă îl constituie reacția limfocitelor transplantate față de animalul primitor. Pentru aceste limfocite, țesuturile primitorului reprezintă țesuturi străine, față de care vor produce anticorpi. Iată deci o situație neașteptată, în care un organism care a tolerat anumite celule străine este atacat de aceste celule, realizându-se „o reacție a grefonului împotriva gazdei” sau *boala homologă*. Animalul primitor sau cu boală homologă prezintă o serie de simptome ca: erupții cutanate, purpură, artrite, leziuni cardiace asemănătoare celor din poliartrita reumatoidă, din lupusul eritematos diseminat și sclerodermie (280).

Se poate presupune, pe baza acestor date, că în colagenoze, unde se găsesc autoanticorpi circulanți, diferitele țesuturi sînt atacate prin propriile celule formatoare de anticorpi, tot așa după cum animalul de experiență era atacat de către celulele care i s-au transplantat.

Reacții asemănătoare sînt produse dacă limfocitele sînt injectate unor animale adulte din aceeași specie, dar cărora li s-a suprimat artificial răspunsul imunitar. Asemenea experiențe s-au produs prin iradierea animalului primitor. O altă experiență, făcută de data aceasta cu grefe cutanate la aceleași animale cu boală homologă, demonstrează că ele elimină autogrefele, tolerînd în schimb homogrefele de la animalele donatoare de limfocite. Este de menționat și faptul că în toate experiențele amintite, infecțiile care ar fi putut produce leziuni asemănătoare erau excluse prin măsuri de protecție extrem de riguroase și prin folosirea continuă a antibioticelor.

Artrita prin adjuvant. Stoerk și Budzilovici reușesc să producă o artrită experimentală prin injectarea de splină și bacili tuberculoși, omorîți prin căldură, sau de extracte chimice ale acestora, emulsionate (285). Aceste substanțe provenite din bacilul tuberculos poartă denumirea de *adjuvant Freund*. Mai tîrziu, Pearson și Wood (225) reușesc să producă artrite foarte intense numai prin injectarea intradermică de adjuvant Freund. Aceste artrite au fost denumite artrite prin adjuvant. S-a subliniat că pentru a fi produsă o artrită prin adjuvant este indispensabil ca injectia provocatoare să fie făcută superficial în derm, astfel ca bacilii emulsionați sau produsele lor să fie transportate, prin limfaticele pielii, în ganglionii limfatici regionali, unde se crede că se elaborează răspunsul imunitar. În sprijinul ipotezei menționate vine și faptul că excizia ganglionilor regionali înainte de injectie cu adjuvant face imposibil răspunsul articular (285). Newbould pune în evidență faptul că artritele nu se produc nici dacă ganglionii regionali sînt excizați în intervalul de 5 zile de la injectarea de adjuvant (206). Alte fapte interesante vin să se adauge celor precedente. Astfel, după o săptămînă, apar leziuni și la nivelul ganglionilor limfatici,

pînă atunci intacti, de la membrele opuse ale animalului. După această perioadă sînt interesate alte articulații, splina se hipertrofiază, în timp ce timusul se reduce și apar noduli granulomatoși în pielea urechii și a cozii animalului. Cea de-a doua reacție poate fi suprimată prin cortizon. Toate aceste elemente permit să se presupună că este vorba de o reacție imunitară a animalului. Nu se cunoaște însă antigenul. Presupunerea că bacilul tuberculos ar fi antigenul determinant nu a putut fi confirmată, cercetarea unor anticorpi antituberculină neducînd la nici un rezultat. Se consideră că în această reacție este vorba de o hipersensibilitate întîrziată, mediată de celule imunologic competente.

Faptul că artrita cu adjuvanți a reușit să fie transmisă la alte animale, prin injectarea de limfocite sau de celule splenice în cantitate mare, vine în sprijinul interpretării acesteia ca fiind un răspuns imunitar legat de un agent infecțios.

Artrite determinate cu ajutorul fibrinei. Dumonde și Slynn consideră că, pentru producerea unei artrite experimentale, nu este suficientă o singură injecție cu un antigen exogen, ci că pentru a obține leziuni ale țesutului conjunctiv sînt necesari stimuli durabili și repetați sau un antigen endogen care să activeze procesul imunologic. Pentru a demonstra această teză, cu ajutorul unor injecții repetate de fibrină exogenă, autorii menționați produc reacții locale asemănătoare nodulilor reumatoizi. La iepuri imunizați cu fibrină autologă sau homologă în suspensie cu adjuvant Freund, au fost făcute diferite teste cutanate pentru a confirma reacția imunitară. Animalele cărora li s-a injectat fibrină intraarticular au prezentat anticorpi anti-plasmă și anti-fibrinogen, iar în articulațiile respective leziunea apăsătoare asemănătoare celei din poliartrita reumatoidă. Aceste leziuni articulare au fost găsite aproape în exclusivitate la animalele injectate cu fibrină heterologă, de aceea ipoteza autorilor menționați nu a putut fi confirmată în întregime. Este posibil însă ca, prin inducția unei reacții mai viguroase anti-antigen autolog să se producă, după cum arătau Dumonde și Slynn, o reacție articulară durabilă sau chiar autoîntreținută (citați de 119).

O reacție imunitară similară cu precedenta se poate produce la cobai, prin introducerea de lichid sinovial uman; această reacție este cutanată și articulară. Mecanismul este aproape în întregime asemănător cu cel din artrita experimentală produsă prin fibrină.

Artrite experimentale streptococice. Apreciindu-se rolul patogen al macroglobulinelor anti- γ -globuline, s-au făcut diferite încercări de

a imuniza animale cu γ -globuline homologe sau izologe denaturate sau de a le hiperimuniza prin injecții bacteriene repetate. Diferite fenomene imunitare își făceau apariția, indiferent de natura germenului. Totuși, poliartrite propriu-zise se produceau foarte greu. Rezultate pozitive sînt semnalate de Nanna Svartz, care, cu ajutorul unui streptococ hemolitic din grupul *Str. agalactiae* a obținut unele date de o importanță deosebită (290).

Artrite cu erysipelothrrix. Cu ajutorul germenului denumit *Erysipelothrix rhusiopathiae*, Gardner obține reacții artritice la animale mari (121). Acest autor arată că porcii pot fi sensibilizați prin injecții repetate de germeni de acest tip, viabili sau neviabili. Aceste injecții pot produce leziuni articulare și cardiace. Frecvența și severitatea leziunilor sînt strîns legate de nivelul anticorpilor circulanți, ca și de extinderea sensibilității anafilactice la antigenii bacterieni. Este interesant faptul că răspunsuri lezionale cardiace sau articulare au fost obținute și la animale neimunizate după tehnica amintită, ca urmare a unui transfer pasiv de anticorpi.

Infecții virale experimentale. *Boala alentiană*, datorită unui virus, a fost descoperită la nurci și considerată la început ca neinfecțioasă, constituind un răspuns imun moștenit prin ereditate. Boala se caracterizează printr-o stare profundă de debilitate, cu viscerele infiltrate cu plasmocite, hipergammaglobulinemie și insuficiență renală. Interesul practic al acestei boli îl constituia posibilitatea de a transmite boala menționată, aceasta însoțindu-se de modificarea culorii blănii acestui animal foarte scump (se căuta obținerea de culori cît mai deschise sau diferite de tipul comun). Russel, Bennet și Hancock au demonstrat că boala alentiană poate fi transmisă experimental și la alte nurci (printr-un caracter recesiv), cu producerea unor blăni de culori diferite (257).

Boala a reușit să fie transmisă și la nevăstuică, de către Basrur, Gray și Karstad, iar virusul a putut fi cultivat în culturi de țesuturi (17).

În ambele cazuri infecția virală producea, în principal, o hipergammaglobulinemie și plasmocitoză, manifestări întîlnite extrem de frecvent în stările de hiperimunizare, ca și în bolile de collagen.

Alte infecții virale, ca rubeola sau oreionul, pot fi de asemenea urmate de poliartrită. Răspunsurile articulare au fost determinate și experimental. Sokoloff și Beegal demonstrează că injectări locale cu *vaccinia virus* și cu *virusul mixomatozei infecțioase* pot produce, la iepuri, artrite (276).

Modificări ale țesutului conjunctiv de natură endocrină

Nu se va reveni asupra celor arătate în capitolul special rezervat relațiilor dintre țesutul conjunctiv și glandele endocrine. Vom aminti numai artritele experimentale pe care le-a produs Selye cu ajutorul unor cantități mari de dezoxicorticosteron sau de leziunile articulare produse de Silberberg cu somatotrofină (271).

Colagenopatii experimentale prin agenți chimici

Colagenopatia papainică. La câteva ore după introducerea intra-venoasă a unor compuși proteolitici din *Papaya latex* se produce o leziune a cartilajului urechii la iepure. Această experiență a fost realizată de Thomas (297).

O protează cristalină purificată, extrasă din aceeași plantă, dacă este în prealabil inactivată prin oxidare, produce efecte asemănătoare și o creștere a concentrației de condroitin-sulfat în ser. Papaina inactivată difuzează liber în cartilaje, pe când cea activă pare legată în ser de o γ -globulină, protejând matricea cartilaginoasă.

Latura cea mai interesantă a utilizării proteazei papainice în studiile experimentale asupra țesutului conjunctiv rezidă în constatarea că o enzimă exogenă își exercită acțiunea, în mod diferit, în funcție de starea ei de inactivare sau activare. În medicina experimentală, acțiunea papainei se bazează pe legătura dintre enzimă și nucleii celulari, constituind un fel de factori antinucleari. De aceea efectele papainei servesc astăzi pentru a studia modul de acțiune a factorilor antinucleari, cărora li se atribuie, în cea mai mare măsură, o acțiune enzimatică. Murray a folosit papaina pentru a produce artrite experimentale prin injectări intraarticulare de substanță la iepuri (203).

Artritele cu caragheenină. Este vorba de proprietatea pe care o are acest mucopolizaharid de a produce o discretă reacție inflamatoare sterilă, dacă este injectat în sinoviala articulară (121). Reacția inflamatoare poate fi urmărită cu acid periodic Schiff sau cu SO_4^{35} . După injectarea acestor substanțe la iepuri sau la cobai, apare o reacție locală neutrofilică granulomatoasă și una histiocitară cu caracter extensiv. Destul de repede histiocitele sînt înlocuite de fibroblaști, după care urmează procesul de sinteză a collagenului. De multe ori, aspectul clinic realizat este cel al poliartritei reumatoide. Această artrită poate

fi considerată ca un model de artrită experimentală, cu multe analogii, dar nu identică cu cea reumatoidă. Ea nu este autoîntreținută și nu se bazează pe tulburări ale proceselor imunitare (129).

Punga granulomatoasă Selye. Autorul menționat realizează, cu ajutorul unor iritanți chimici sterili (ulei de croton sau de terebentină), o serie de reacții inflamatoare conjunctive, studiind în același timp acțiunea antiinflamatoare a diferitelor substanțe medicamentoase, ca de pildă a cortizonului (264). Prin insuflarea a 20—25 ml aer subcutanat se creează o cavitate artificială în care se introduce apoi iritantul chimic. Pereții „cavității” formate vor prezenta țesut de granulație și fibroză.

Implantul de agar. Agar-agarul extras din alge sau din mușchi este un mucopolizaharid care formează un gel la temperatura camerei, putând fi implantat la animalele de experiență. Ca și caragheenina, produce o reacție fagocitară. La început neutrofilele și apoi macrofagele înconjură implantul de agar; într-o etapă următoare apar fibroblaștii și collagenizarea. Secvența acestor momente poate fi urmărită fie la microscopul optic, fie la cel electronic.

Ca și la caragheenină, se pot studia, în detaliu, aspectele chimice și histochimice ale țesuturilor, precum și influența antigenilor, anticorpilor și a cortizonului asupra reacțiilor tisulare (72).

Implantul cu burete de polivinil. Buretele de polivinil este implantat în țesutul celular subcutanat, după care, destul de rapid, apare străbătut de fibroblaști și plin de fibre colagene. Comprimarea buretelui și proliferarea țesutului conjunctiv pot fi astfel observate și măsurate; în același timp, poate fi determinată acțiunea diferitelor medicamente antiinflamatoare asupra țesutului conjunctiv (29).

Concluzii

Din numeroasele modele experimentale au fost prezentate cele mai concludente. Trebuie subliniat faptul că în toate aceste modele nu este vorba de o identitate cu collagenozele umane, ci de analogii. Valoarea acestor experimente constă în faptul că ele permit ca alterările țesutului conjunctiv să fie urmărite stadial, furnizând în același timp indicii prețioase asupra etiopatogeniei bolilor de collagen.

V. Noțiuni generale de tehnică histochimică

Cunoașterea substratului morfologic al diferitelor colagenoze are o importanță deosebită pentru studiul bolilor țesutului conjunctiv.

Criteriul histologic în diagnosticul colagenozelor este hotărâtor și foarte multe colagenoze pot fi depistate prin examene biopsice. Recunoașterea stadiului de evoluție, ca și evaluarea eficacității terapiei necesită aprecierea modificărilor histochimice. Apare deci ca o axiomă necesitatea strânsei colaborări anatomo-clinice.

Ținând seama de rolul atât de important al tehnicilor de histochimie în studiul colagenozelor, ne-am propus să sintetizăm, pe scurt, cunoștințele generale asupra histochimiei țesutului conjunctiv. Pentru amănunte de tehnică vor trebui, desigur, consultate manuale de specialitate ca de pildă : *Histochimia și fiziopatologia mucopolizaharidelor* de C. Velican, Doina Velican și N. Carp (306).

Am arătat în capitolele precedente că țesutul conjunctiv este alcătuit din trei feluri de elemente : celule, fibre și substanță fundamentală. Dacă pentru punerea în evidență a celulelor și a fibrelor posedăm tehnici care datează de 100 de ani și mai bine, suferind doar o serie de perfecționări în cursul anilor, pentru substanța fundamentală au apărut tehnici speciale abia în ultimele decenii ; o dată cu cunoștințele mai precise asupra țesutului conjunctiv, o dată cu delimitarea grupului colagenozelor a apărut și necesitatea punerii în evidență și a studierii mai amănunțite a substanței fundamentale.

Substanța fundamentală

Punerea în evidență a substanței fundamentale se face prin colorații metacromatice și metode de oxidare.

Metoda metacromaziei este veche și de mult cunoscută în medicină. În 1877, Ehrlich a semnalat că anumite structuri histologice capătă, prin colorație, o culoare diferită de aceea pe care o are sub-

stanța colorantă respectivă. Acest fenomen apărea numai cu anumiți coloranți bazici (albastru de tionină, albastru de toluidină, violet de metil, violet de cresil, azur-violet). Într-adevăr, grupul *tiazinic* (albastru de toluidină, albastru de tionină și azur A) este cel mai des folosit. Albastrul de cresil și violetul de cresil fac parte din grupul *oxazine*-lor, iar violetul de metil, din grupul *derivaților metilați ai trifenil-metanului*. Mai există grupul *azinelor*, cu violet neutru și roșu neutru.

În concepția lui Lison, care a studiat amănunțit fenomenul metacromaziei, metacromazia reală a substanței fundamentale se limitează la grupul tiazinei. În ultimul timp însă, coloranții sintetici au început și ei să-și facă apariția.

Procesul de metacromazie a fost mult dezbătut și, pînă azi, nu cunoaștem cu exactitudine substratul său histochimic.

Michaelis, în 1947, a emis părerea că metacromazia ar fi în funcție de gradul de polimerizare a colorantului. Amănunțind studiile lui Michaelis, Pearse arată că albastrul de toluidină, în forma monomerică α , este ortocromatic albastru; în forma dimerică β , este violet; în forma polimerică γ , este roșu. α , β și γ reprezintă benzile de absorbție a colorantului, corespunzător gradului de polimerizare (224).

În ceea ce privește afinitatea substratului pentru coloranții metacromatici, ea este în primul rînd accentuată pentru acidul condroitin-sulfuric. Și în concepția lui Lison metacromazia ar fi în funcție de gradul de sulfatare a componentilor chimici ai substanței fundamentale. Experimental, s-a constatat că dextranul sulfatat (sulfatul de dextran) este metacromatic, spre deosebire de dextranul simplu, care este ortocromatic.

McManus, în 1954, socotește că metacromazia este în funcție de prezența acidului condroitin-sulfuric, de gradul de sulfatare a substratului. Acidul hialuronic ar produce fenomenul de metacromazie numai în funcție de urmele de acid condroitin-sulfuric pe care le conține, adică în funcție de asocierea sa cu condroitin-sulfați.

Asboe-Hansen, Altschuler și Angevine, Pearse, Velican ș.a. au putut însă să evidențieze metacromazia acidului hialuronic. Velican a arătat metacromazia granulelor mastocitare, în care concentrația de acid hialuronic este foarte mare. În 1957, Mayer a indicat, de asemenea, că la concentrații foarte mari (peste 1%) poate apărea o metacromazie și a acidului hialuronic. Metacromazia mucopolizaharidelor nesulfatate este în funcție de gradul lor de polimerizare (deci polimerizarea substratului). Pearse și colab. ajung și ei la concluzia că metacromazia se accentuează o dată cu creșterea polimerizării sau apare într-un anumit grad de polimerizare, dacă substratul mucopolizaharidic era ortocrom. Concomitent s-au constatat descreșterea și dispariția fenomenului paralel cu depolimerizarea. Acidul hialuronic

produce deci și el metacromazie, dar numai într-o stare de polimerizare marcată.

Esterii sulfurici cu greutate moleculară mare — condroitin-sulfatii — se vor colora cel mai intens cu coloranții metacromatici.

Substanța fundamentală cu grad de polimerizare mare, ca de exemplu în cartilaje, care sînt bogate în condroitin-sulfati, are o afinitate marcată pentru albastrul de toluidină. Prin depolimerizare se produc, concomitent, scăderea viscozității și scăderea afinității pentru coloranții metacromatici.

Campani și Reggiani au constatat că, într-o rană pe cale de vindecare, pînă la 4 zile metacromazia substanței fundamentale este îndepărtată prin injecții cu hialuronidază. După 4 zile acest fenomen nu se mai produce. Această metacromazie este datorită acidului hialuronic; pe măsură ce devine mai polimerizat, devine și mai rezistent la hialuronidază (224). Meyer, cel care a izolat acidul hialuronic și hialuronidaza, susține și el metacromazia acestui substrat, în funcție de gradul de polimerizare (185).

Din cele expuse pînă acum se poate spune, în concluzie, că elementele care intervin cu siguranță în determinarea reacției de metacromazie sînt :

1. sulfatarea substratului ;
2. gradul de concentrație a componentelor substanței fundamentale ;
3. gradul de polimerizare a componentelor substanței fundamentale care alcătuiesc substratul morfologic al reacției de colorare.

Metoda cu albastru de toluidină fiind cea mai obișnuită dintre metodele de colorație metacromatică, o redăm pe scurt.

Se poate folosi soluția apoasă (aproximativ 0,3—0,5%) de colorant sau soluția alcoolică.

a) *Colorarea cu soluția apoasă* se face, în funcție de afinitatea substratului, în cîteva minute pînă la cîteva ore ; urmează spălarea în apă distilată și montarea în apă distilată. Secțiunile nu se păstrează, ci se examinează imediat.

b) *Colorarea cu soluția alcoolică* se face de asemenea într-un interval de timp variabil ; ea este urmată de deshidratare (trecere în alcooluri), clarificare (toluol sau xilol) și montare obișnuită în balsam de Canada. Secțiunile se păstrează bine.

Substratul metacromatic apare virat în roșu.

Metodele de colorare prin oxidare. Dintre metodele mai vechi care se bazează pe reacția de oxidare a unui acid, cităm metoda lui Bauer cu acid cromic (1933) și cea cu tetraacetat de plumb a lui McManus și Jordan (1912).

Pearse arată că întreaga histochimie modernă a polizaharidelor, mucopolizaharidelor și mucoproteinelor se bazează pe reacția *acidului periodic* — agent oxidant cu formula HIO_4 . Acidul periodic transformă polizaharidele în compuși aldehidici cu greutate moleculară mare.

McManus a folosit metoda pentru evidențierea mucinei. Ea evidențiază grupele 1,2-glicol care există în hidrocarbonatele substanței fundamentale. „În anumite boli — scria McManus în 1947 — grupele de serine, tionine sau hidroxilazine intră în reacție cu reactivul Schiff. Tehnica de acetilare și dezacetilare depinde de blocarea grupelor 1,2-glicol prin acetilare și îndepărtarea acestui blocaj prin baze slabe”.

Lillie (1947) folosește o soluție de periodat. Acesta este întâi acidificat, apoi pus în contact cu secțiunile. Acestea sînt pe urmă trecute în reactiv Schiff.

Hotchkiss folosește un reducător care blochează unele grupări aldehidice. El a folosit metoda pentru evidențierea structurilor glucidice.

Tehnica Hotchkiss-McManus curent folosită este următoarea :

- deparafinare ;
- hidratare ;
- colorare cu soluție 1% acid periodic, timp de 10 minute (oxidare) ;
- spălare cu apă distilată (Velican recomandă reducere prealabilă) ;
- tratare cu reactiv Schiff, timp de 15 minute ;
- trecere în 3 băi de metabisulfit de potasiu, în fiecare menținându-se câte 2 minute ;
- spălare cu apă curentă.

Reactivul Schiff se prepară în modul următor : se dizolvă 1,5 g fucsina bazică în 200 ml apă distilată la fierbere. Se răcește la 60° , apoi se adaugă 1,5 g metabisulfit de potasiu. Se răcește la 20° și se adaugă 3 ml acid clorhidric concentrat sau 30 ml acid clorhidric N/1. Se păstrează la întuneric 12 ore. Se adaugă un vîrf de cuțit de cărbune animal, se agită puternic și se filtrează.

Pentru prepararea soluției de metabisulfit de potasiu se pregătește o soluție de 10,4 g%, din care se iau 6 ml și se adaugă 114 ml apă distilată.

Reacția McManus evidențiază grupările mucopolizaharidice, și anume în special pe cele neutre. Cercetări recente au demonstrat că mucopolizaharidele acide sînt, în mod normal, P.A.S.-negative. În același sens pledează și observațiile lui Velican asupra acidului hialu-

ronic din mastocite, în faza de proliferare limforeticulară din limfo-granulomatoza malignă ; granulațiile hialuronice apar P.A.S.-negative.

Hexozele mucopolizaharidelor neutre alcătuiesc grupul de substanțe P.A.S.-pozitive. Prin acțiunea oxidativă a 1,2-glicolilor, acidul periodic colorează următoarele substraturi P.A.S.-reactive, după Pearse : polizaharidele, mucopolizaharidele neutre, muco- și glicoproteinele, glicolipidele, lipidele nesaturate și fosfolipidele.

Metode de colorare a mucopolizaharidelor acide. Acidul hialuronic, acidul condroitin-sulfuric și condroitin-sulfatii (hexozamine și acizi exuronic) sînt P.A.S.-negativi. Pentru evidențierea acestora, Hale a introdus, în 1946, o tehnică bazată pe afinitatea mucopolizaharidelor pentru *fier coloidal*. Acidul hialuronic este format din acid glucuronic și N-acetilglucozamină. Gradul său de polimerizare determină vîscozitatea. Fierul dializat evidențiază acidul hialuronic. Hale recomandă o fixare alcoolică în lichid Carnoy. Mucopolizaharidele acide (acidul hialuronic) se colorează electiv cu fierul coloidal, în albastru intens, după tratarea cu ferocianură de potasiu. Mucopolizaharidele neutre nu prind colorantul.

Ritter și Oleson au folosit această metodă combinînd-o cu reacția P.A.S., putînd evidenția astfel concomitent componenții acizi și neutri ai substratului mucopolizaharidic. Fierul dializat se combină cu grupurile sulfatate ale combinațiilor acidului hialuronic sau cu grupul de acid uronic, dacă apare în formă nesulfată (Pearse).

În 1950, Steedman a folosit metoda cu *albastru alcian*. Colorantul acesta, insuficient cunoscut ca structură chimică (derivat al ftalocianinei cuprice), colorează în albastru mucopolizaharidele acide. În combinația cu reacția Hotchkiss-McManus, mucopolizaharidele acide se colorează în albastru și cele neutre, în roșu.

Albastrul alcian colorează mucinele de origine conjunctivă și epitelială. Dacă timpul de diferențiere este scurt, se pot deosebi complexe acidului condroitin-sulfuric, care se colorează primele.



Principalele metode pentru studiul substanței fundamentale rămîn cele bazate pe metacromazie și cele bazate pe puterea oxidantă a acidului periodic. Relația dintre ele nu este întotdeauna foarte clară. Există uneori un raport invers între cele două tipuri de afinități. Am arătat că sulfatul de dextran esterificat este intens metacromatic, pe cînd dextranul propriu-zis, nu. Invers, primul este P.A.S.-negativ, iar dextranul simplu, intens P.A.S.-pozitiv. Desulfatarea produce o creștere a afinității pentru acid periodic și o scădere a metacromaziei. Paralel, Gersh și Catchpole menționează că țesuturile în stadii de inflamație activă sau de invazie tumorală au o afinitate mult cres-

cută pentru acidul periodic. Ei interpretează acest proces ca o depolimerizare a substanței fundamentale.

Oricare ar fi procesul histochimic, metodele acestea de colorare sînt extrem de prețioase în studiul colagenozelor. Bolile colagenului au ca trăsătură comună prezența unui material intens P.A.S.-pozitiv și, în anumite condiții, intens metacromatic.

Membrana bazală, care reprezintă un stadiu de polimerizare crescută a substanței fundamentale, este de asemenea P.A.S.-pozitivă, manifestînd o afinitate marcată pentru acidul periodic.

Materialele provenite din degenerescența substanței fundamentale — ca mucoïdul, fibrinoidul și amiloidul — sînt de asemenea intens P.A.S.-pozitive.

Fibrele conjunctive

Fibrele conjunctive sînt, după cum știm, de 3 feluri: colagene, elastice și reticuline.

Fibrele de reticulină se colorează și ele cu acid periodic. Acest lucru a fost arătat de McManus, care a constatat că reticulina conține hidrocarbonate și poate fi pusă în evidență prin metode oxidative. Afinitatea fibrelor de reticulină pentru coloranții argentici este cunoscută de mult. Tehnici modificate de impregnare argentică sînt folosite pentru studiul la microscopul electronic. Membranele bazale, intens P.A.S.-pozitive și ele, sînt socotite în unele formații ca fiind alcătuite și din reticulină (membrana bazală a tubilor renali, a glomerulilor și a unor capilare). S-a constatat însă că, prin macerație cu bicarbonat, membrana bazală este păstrată, iar reticulina distrusă. Din punct de vedere embriologic, reticulina apare la alte date decît membrana bazală. S-a reușit să se deosebească structura bazalei propriu-zise de fibrele de reticulină adiacente, combinînd metoda de colorare P.A.S. cu impregnarea argentică Wilder sau metoda P.A.S. cu tricromul Mallory. Legătura membranei bazale cu substanța fundamentală și a fibrelor de reticulină cu fibrele colagene a fost discutată la începutul lucrării de față.

Se poate concepe azi că reticulina reprezintă un stadiu diferit al aceluiași material chimic din care este alcătuit și colagenul. Totuși, există anumite deosebiri în conținutul în aminoacizi. Fibrele de reticulină sînt fibre izolate, avînd o anumită cantitate de polizaharide absorbită. Fibrele colagene sînt fibre legate între ele printr-un ciment proteinic conținînd polizaharide.

Fibrele colagene. După unii autori, fibrele colagene — complexul de polizaharide neglucozaminice conjugate cu colagenul —

pot, prin oxidare, să se coloreze cu acidul periodic, fiind astfel P.A.S.-pozitive.

În afară de colorațiile cunoscute în general, pentru punerea în evidență a fibrelor colagene mai cităm : metoda cu α -naftol. metoda cu arginină. Reacțiile cu tetrazonium utilizate de Danielli sînt folosite pentru evidențierea proteinelor fibrilare, adică a celor trei aminoacizi caracteristici collagenului : hidrozina, triptofanul și histidina. Tetrazotizatul de benzidină se combină cu acești aminoacizi conținuți în collagen.

După unii autori, ar exista o metacromazie posibilă a fibrelor de collagen după digestia triptică, iar colorabilitatea prin acidul periodic ar fi crescută după acțiunea anumitor diastaze.

Fibrele elastice. Structura fibrelor elastice este încă insuficient cunoscută. Se socotește azi, în general, că fibra elastică este formată din proteine, hidrocarbonate și esteri-sulfați. Cantitatea de hidrați de carbon și esteri variază în funcție de regiunea din care este recoltat țesutul elastic. De aceea, afinitatea pentru acidul periodic a fibrelor elastice nu este peste tot aceeași. Polizaharidele formează un înveliș extern al elastinei proteice propriu-zise, aceasta conținînd aminoacizi diferiți.

Există anumite diferențe tinctoriale între țesutul elastic din tunicile marilor artere și al vaselor în general și între fibrinele fine din țesutul dermic. În tunicile elastice există un fel de teci reticulnice, colorabile cu impregnarea Wilder și supracolorate cu Van Gieson : reticulina apare în negru și elasticul în galben. Pe partea internă a tecii de reticulină există un înveliș format din material P.A.S.-pozitiv, probabil absorbit, format din polizaharide cu o activitate metabolică importantă. Cele două învelișuri urmează linia ondulată a tunicii elastice a aortei. În exterior se găsește țesutul collagen. Cu cît calibrul arterelor descrește, cu atît teaca reticulinică se subțiază, fibrilele elastice devin mai fine și fibrele colagene mai numeroase.

Colorația clasică cu orceină dovedește și ea că fibrilele elastice sînt mai fine și mai spiralate în derm, în alveolele pulmonare, în cartilajele elastice etc., în comparație cu cele din tunicile vaselor mari. Studiile lui Gillman și colab. au arătat că existența polizaharidelor, care formează un înveliș fibrei de elastină propriu-zise, este necesară pentru hrănirea și menținerea integrității acesteia. Schimburile metabolice generale (metabolismul mineral și lichidian în special) au loc în stratul polizaharidic adiacent tunicii elastice, strat care conferă un caracter P.A.S.-pozitiv fibrelor.

O dată cu procesul de îmbătrânire apare o creștere a fibrelor de collagen, în dauna celor elastice. Colagenul acesta are o tinctorialitate bazofilă.

Dintre colorațiile pentru țesutul elastic, cea cu orceină este cunoscută încă din anul 1890. Se știe astăzi că elastina se leagă în soluții acido-alcoolice de orceină, din cauza încărcăturii sale electrice slab-pozitive. Dintre celelalte tehnici cităm, ca fiind mai cunoscute, metoda Hornowschi și colorația Mallory cu acid fosfotungstic-hematoxilina.



Rezumat

În prima parte a lucrării sînt arătate argumentele care pledează în favoarea considerării țesutului conjunctiv ca fiind acela care alcătuiește un sistem ; țesutul conjunctiv, indiferent de regiunea organismului în care se găsește, are particularități de structură și funcție care permit asimilarea lui cu sistemul cardio-vascular sau nervos. În toate regiunile organismului, în toate organele există un suport mezenchimal sau conjunctiv, dar acesta nu se mărginește la un rol pasiv de susținere ; celulele conjunctive au o activitate proprie, intervenind din punctele de vedere fizic, chimic și imunologic în activitatea parenchimului.

Elementele fundamentale ale țesutului conjunctiv (celulele, substanța fundamentală și fibrele) sînt prezentate în capitole separate, în lumina celor mai noi metode de investigație : microscopie electronică, difracție prin raze X, ultracentrifugare, histochimie, imunofluorescență etc. În cadrul prezentării substanței fundamentale a țesutului conjunctiv sînt analizate raporturile acesteia cu cele două mari compartimente ale organismului — vascular și extravascular (sau interstițial). Din această analiză se degajă unele concluzii importante. Compartimentul interstițial se compune din două compartimente : *substanța fundamentală conjunctivă*, care se poate încărca în procesele inflamatoare cronice sau acute, ca urmare a tulburărilor de permeabilitate capilară, și *spațiile de difuziune perifibrilare*, care se pot încărca, ivindu-se edemele, datorită modificărilor biochimice sau hidrodinamice ale mediului intern. Tot din substanța fundamentală face parte și membrana bazală a vaselor capilare, care suferă o serie de modificări traduse pe plan biologic și clinic.

În legătură cu rolul important al tulburărilor de permeabilitate capilară, remarcate constant de autor în colagenoze, se scot în evidență unele aspecte patogenice, în funcție de trei tipuri de capilare care se găsesc în organism (diferențiate după structura membranei bazale capilare). Din această situație se trage concluzia că tipuri de

capilare asemănătoare se găsesc în mușchi, piele, rinichi și țesuturile articulare, adică în țesuturile lezate cu precădere în colagenoze.

Corelația dintre structura morfologică și cea biochimică, coroborată cu datele imunologice și biochimice, favorizează ipoteza existenței unor anticorpi sau autoanticorpi care funcționează împotriva unei anumite structuri chimice proprii unui teritoriu sau altuia. Particularitățile menționate stau la baza diferitelor combinații sau asocieri de leziuni din bolile colagenului. Limitele nosologice ale acestor boli nu au la bază caractere specifice, ci un ansamblu de trăsături comune, cu laturi predominante.

În partea a doua a lucrării, consacrată fiziopatologiei țesutului conjunctiv, sînt prezentate datele clasice ale „fenomenului de difuziune”, corelate cu aspectele moderne de infrastructură celulară, acordîndu-se o atenție deosebită acțiunii lisosomilor. Un capitol dezvoltat, din aceeași parte a lucrării, este afectat relațiilor dintre tulburările imunitare și bolile colagenului, subliniindu-se datele moderne asupra substratului biochimic al tulburărilor imunitare, ca și diferitele forme de reacție a organismului la antigeni exogeni și endogeni; în acest cadru se arată rolul autoanticorpilor în patologia și în diagnosticul colagenozelor.

Dat fiind rolul euristic al ciberneticii, într-un capitol aparte se încearcă să se prezinte o interpretare cibernetică a patogenezei colagenozelor.

În partea a treia a lucrării este abordată problema patologiei țesutului conjunctiv. În această parte se dă o definiție a conceptului de colagenoză și se prezintă trăsăturile esențiale — structurale, biologice și clinice — ale acestui grup de boli. Pe baza datelor fundamentale prezentate, autorul alcătuiește un capitol intitulat : „Încercare de interpretare integrativă a patogeniei colagenozelor”. Folosind datele din literatură, cît și cele personale, autorul arată că : la baza reacțiilor imunologice, a căror expresie clinică sînt colagenozele, se află o perturbare a sintezei proteinelor. Această funcție de sinteză perturbată se datorește prezenței unor predispoziții genetice care se împletesc cu factori cîștigați, între care germenii microbieni au un rol important. O dată cu pierderea homeostaziei tisulare, procesul de alterare a proteino-polizaharidelor tisulare (consecință și punct de plecare în tulburările amintite) se reproduce continuu, avînd un caracter auto-întreținut.

În lucrare este propusă o clasificare a bolilor de collagen bazată pe un criteriu morfologic, și anume sediul leziunilor predominante ale țesutului conjunctiv : leziuni ale substanței fundamentale, leziuni predominante ale fibrelor conjunctive și leziuni predominante ale celulelor conjunctive. De pildă, L.E.D. reprezintă o boală în care

leziunile predominante sînt cele ale substanței fundamentale ; în aceeași categorie intră P.A.N. și sclerodermia ; leziuni predominante din partea fibrelor colagene se găsesc în cheloide, boala La Peyronie ; leziuni ale fibrelor elastice se remarcă în *Pseudoxanthoma elasticum* și în epidermoliza buloasă ereditară ; leziuni predominante în celule se constată în *urticaria pigmentosa*, neurofibromatoza Recklinghausen ș. a.

Capitolul consacrat diagnosticului bolilor de collagen încearcă să scoată în relief elementele fundamentale ale diagnosticului unei colagenoze, precum și particularitățile care fac posibilă diferențierea unei colagenoze de alta.

În lupusul eritematos diseminat se constată, pe baza a aproape 100 de cazuri urmărite, că debutul artralgie apare în jumătate din cazuri, în timp ce erupția cutanată numai într-o cincime, iar febra indeterminată izolată, în 10% din cazuri ; este descrisă și o formă buloasă a L.E.D., asemănătoare cu pemfigusul, din care cauză a fost denumită *formă pemfigoidă a L.E.D.*

Periarterita nodoasă este prezentată împreună cu principalele variante ale acestei vasculopatii (granulomatoza Wegener, arterita temporală, arterita arcului aortic și colagenopatia hidralazinică).

În sclerodermie și dermatomiozită se face o prezentare a tabloului clinic și morfologic și a indicațiilor terapeutice, pe baza datelor din literatură și a experienței proprii ; se descrie aspectul particular al faciesului — „de icoană bizantină” — al bolnavelor cu sclerodermie.

În condiții asemănătoare sînt expuse sindromul Sjögren, boala Dupuytren, boala Ledderhose ; se menționează unele condiții deosebite etiopatogenice și concluzii terapeutice în boala La Peyronie și sindromul Weber-Christian.

În lucrare mai sînt expuse eritemul nodos, purpura trombotică trombocitopenică, neurofibromatoza Recklinghausen, urticaria pigmentară, epidermoliza buloasă ereditară, sindromul Ehler-Danlos.

În general, au fost cuprinse acele alterări ale țesutului conjunctiv înmănunchiate în boli sau sindroame constituite și în care leziunea mezenchimatoasă ocupă un rol preponderent, potrivit clasificării arătate la începutul părții clinice.

În mod deliberat nu au fost cuprinse bolile reumatismale, care, deși în marea lor majoritate pot fi încorporate în colagenoze, au fost dezvoltate în lucrarea intitulată „Reumatologie clinică”.

Lucrarea de față se încheie cu un capitol intitulat „Colagenopatii experimentale”, care fixează stadiul unei activități deosebit de interesante și promițătoare pentru lămurirea patogeniei colagenozelor, și un capitol despre testele histochimice, care capătă o valoare deosebită în recunoașterea și studiul acestui grup de boli.

Bibliografie

1. ACKROYD J. F. — Citat de Richardson (244).
2. ADAMS R. D., DENNY-BROWN D. și PEARSON C. M. — *Disease of Muscle*, Cassell and Co., Londra, 1953.
3. ADO A. D. — Antigenii — excitanți neobișnuiți ai sistemului nervos, Ed. medicală, București, 1954.
4. ALTSCHULER C. H. și ANGEVINE D. M. — În: *Connective Tissue in Health and Disease*, Ejnar Munksgaard, Copenhaga, 1954.
5. ANASTASESCU GH. și colab. — *Caiet doc. reumat.*, 1965, nr. 2, p. 203.
6. ANDERSON W. A. D. — *Pathology*, Mosby Co., St. Louis, 1963.
7. ARANA L., SELIGMAN M. — Abstracts of the XIth Congress of Rheumatology, 1965, p. 258.
8. ASBOE-HANSEN G. — Hormonal effects on Connective Tissue, în vol. *The Vth Conf. on Connective Tissue*, Josiah Macy Jr. Found, New York, 1954.
9. ASBOE-HANSEN G. — *Connective Tissue in Health and Disease*, Ejnar Munksgaard, Copenhaga, 1954.
10. ASBOE-HANSEN G. — *Hormonal control of Connective Tissue*, Elsevier, Publ. Co., Amsterdam, 1956.
11. ASBOE-HANSEN G. — *Connective Tissue*, C. C. Thomas, Springfield, Ill, 1957.
12. ASBOE-HANSEN G. — *Acta dermat.-venereol. (Stockh.)*, 1959, vol. 39, p. 270.
13. AUBIN A., DUPERRAT B. și DEBOIN J. J. — *Presse méd.*, 1958, vol. 66, p. 713.
14. BALȘ M. — *Rev. med. (Tîrgu-Mureș)*, 1964, nr. 3, p. 315.
15. BALȘ M. — *Microbiologia (Buc.)*, 1965, nr. 5—6, p. 401.
16. BANFIELD W. G. — În: *Connective Tissue in Health and Disease*, Ejnar Munksgaard, Copenhaga, 1954.
17. BASRUR P. K., GRAY D. P. și KARSTAD L. — *Canad. J. comp. Med.*, 1963, vol. 27, p. 301.
18. BEERMAN H. — *Amer. J. med. Sci.*, 1948, vol. 216, p. 458.
19. BENDERSKI G. și RAMIREZ C. — *J. Amer. med. Ass.*, 1960, vol. 173, p. 1789.
20. BENETATO GR. și colab. — *Rev. Sci. med. (Buc.)*, 1956, vol. 1, p. 21.
21. BENETATO GR. și colab. — *Fiziol. norm. și pat.*, 1965, nr. 6, p. 511.
22. BERCU L., MOISE R. și SURDU I. — *Viata med.*, 1956, nr. 2, p. 48.
23. BEST H. și TAYLOR N. — *Physiological Basis of Med. Practice*, Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1955.
24. BEUTNER E. H. și colab. — *The Second Intern. Symposium, Immunopathol.*, Basel, 1962, p. 331.
25. BONNARD E. C. — *Helv. med. Acta*, 1958, vol. 25, p. 448.

26. BOSTROEM H. U. — *J. biol. chem.*, 1952, nr. 3, p. 477.
27. BOSTROEM H. și GARDELL S. — *Acta chem. scand.*, 1953, nr. 7, p. 216.
28. BOUREL M. — *Rhumatologie*, 1954, nr. 2, p. 181.
29. BOUCEC R. J. și NOBLE N. L. — *Arch. Path.*, 1955, vol. 59, p. 553.
30. BOYLAN R. C. și SOKOLOFF L. — *Arthr. and Rheum.*, 1960, nr. 3, p. 379.
31. BÜNI A. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1947, vol. 77, p. 647.
32. BÜNI A. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1958, nr. 9, p. 109.
33. BRAUNER R., GALEA GH., DEMAYO A., BASARAB A. — *Viața med.*, 1958, nr. 4, p. 259.
34. BROWN J. T. și colab. — *Arthr. and Rheum.*, 1963, nr. 6, p. 599.
35. BRUCKNER I. — *Viața med.*, 1965, nr. 6, p. 375.
36. BRUCKNER I., PURICE S. — *Med. interna (Buc.)*, 1959, nr. 6, p. 833.
37. BRUCKNER I., STANESCU M., UEREANU I., LICHTIG E., BELIGAN GR. și colab. — *Med. interna (Buc.)*, 1961, nr. 7, p. 975.
38. BRUNSON J. A. și colab. — *Amer. J. Path.*, 1955, vol. 31, p. 489.
39. BUCUR N., PAPILIAN U. U. — *Probleme de reumatologie*, vol. V, Ed. Acad. R.P.R., București.
40. BUNIM J. J. — *Ann. rheum. Dis.*, 1961, vol. 20, p. 1.
41. BURCH P. R. J. și POWEL N. R. — *Amer. J. Med.*, 1965, vol. 38, p. 793.
42. BURCH P. R. J. și POWEL N. R. — *Lancet*, 1963, partea a II-a, p. 507.
43. BURKHOLDER P. M. — *Amer. J. Path.*, 1963, vol. 42, p. 201.
44. BURNET F. M. — *The integrity of the Body*, Oxford Univ. Press, Londra, 1962.
45. BURNET F. M. — *The Clonal Selection theory of Acquired Immunity*, Cambridge, Univ. Press. Londra, 1959.
46. BUSCH și LOWEL — citați de Miescher A. P. (187).
47. BYWATERS E. G. L. — *Proc. roy. Soc. Med.*, 1959, vol. 52, p. 440.
48. CALVERT R. J. și OWEN T. K. — *Lancet*, 1956, partea a II-a, p. 19.
49. CAPLAN H. — *Thorax*, 1953, nr. 8, p. 29.
50. CAPLAN H. — *Thorax*, 1959, vol. 14, p. 89.
51. CAYLA G. — În: *Actualité Rhumatologique*, Expansion Scientifique Française, Paris, 1964.
52. CAVALLEIRO C. — În: *Connective Tissue in Health and Disease*, Ejnar Munksgaard, Copenhaga, 1954.
53. CĂPILNĂ S. — *Fiziol. norm. și pat.*, 1964, nr. 2, p. 115.
54. CĂRUNTU FL. — *Med. interna (Buc.)*, nr. 4, p. 479.
55. CHOLEVA L. — *Pol. Arch. Med. wewnet.*, 1958, nr. 6, p. 931.
56. CHRISTIANSON H. B. și colab. — *Arch. Derm.*, 1956, vol. 74, p. 581.
57. CIOBANU U. și colab. — *Abstracts of the XIth Congress of Rheumatology*, 1965, p. 107.
58. CIOBANU U., STROESCU ORTANSA, STOICA G., MIHAILESCU EUGENIA, SUTEANU ST. — *Med. interna (Buc.)*, 1966, nr. 2, p. 219.
59. CIUREA U. — În: *Consf. „Morfol. comp. necel. a țes. conj.”*: Cluj, 1961, p. 114.
60. CIUATTE J. — *Sem. Hôp. Paris.*, 1955, vol. 31, p. 3754.
61. COERS C. — *Rev. belge Path.*, 1956, nr. 3, p. 369.
62. COHEN M. B., KLEIN B. S. și YOUNG A. M. — *J. Amer. med. Ass.*, 1963, vol. 107, p. 1055.
63. COLLIUS D. H. și colab. — *J. Path. Bact.*, 1958, vol. 76, p. 531.
64. CONU A., COLȚOIU AL., MATEESCU DESPINA — *Viața med.*, 1965, nr. 7, p. 463.
65. COPEMAN W. S. C. — *Textbook of the Rheumatic Disease*, Livingstone, Edinburg-Londra, 1964.

214. OREKOUICI U. N. — II-ème Congrès Internat. Biochim. Paris, 1952.
215. ORLOUSKAIA G. U., TIESTANOUŠKI A. A. și ZAIDES A. — *Ark. Pat.*, 1959, nr. 7, p. 23.
216. PAHLKE U. — *Zellforsch.*, 1954, vol. 421, p. 39.
217. PAPPENHEIMER J. R. — *Physiol. Rev.*, 1953, nr. 33 p. 387.
218. PARHON C. I. — *Bull. Soc. roum. Neurol.*, 1933, nr. 5, p. 6.
219. PARHON C. I., PITIȘ MARCELA — Cercetări clinice și terapeutice asupra bătrâneții, Acad. Rom., București, 1948.
220. PAULING L. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1940, vol. 62, p. 2 643.
221. PAULING J., COREY R. B. — *Bull. Acad. nat. Sci. (Wash.)*, 1951, nr. 37, p. 293.
222. PAUNESCU-PODEANU A. — *Med. interna (Buc.)*, 1963, nr. 7, p. 851.
223. PAUNESCU-PODEANU A. — *Stud. Cercet. med. intern.*, 1961, nr. 2, p. 151.
224. PEARSE E. — *Histochemistry Theoretical and Applied*, J. A. Churchill Ltd., Londra, 1961.
225. PEARSON C. M. și WOOD F. D. — *Arthr. and Rheum.*, 1964, nr. 7, p. 80.
226. PEARSON C. M. — *Ann. intern. Med.*, 1963, vol. 59, p. 827.
227. PEARSON C. M. — *Arthr. and Rheum.*, 1959, nr. 2, p. 127.
228. PERSELLIN R. H., HESS E. U. și ZIFF M. — *Abstr. XIth Congress of Rheumatology*, 1965, p. 77.
229. POPOFF N. și WHELOCK — *Arch. intern. Med.*, 1956, vol. 97, p. 39.
230. PRINZMETAL și NYRON — *Arch. intern. Med.*, 1936, vol. 58, p. 30.
231. POLICARD A. — *Presse méd.*, 1951, vol. 59, p. 1 022.
232. POLICARD A. — *Précis d'Histologie physiologique*, G. Doin & Cie, Paris, 1944.
233. POLICARD A. — *Presse méd.*, 1954, nr. 16, p. 343.
234. PRODESCU U., BOGDAN I., SLĂVEȘCU U. — *Rev. med. (Tîrgu-Mureș)*, 1964, nr. 2, p. 129.
235. RACOVEANU CARMEN, ȘUȚEANU ȘT. — *Med. interna (Buc.)*, 1964, nr. 4, p. 393.
236. RĂDULESCU AL. — *Patologia osului*, Ed. medicală, București, 1956.
237. RAGAN W. P. și colab. — *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 1950, nr. 26, p. 151.
238. RANDAL F. și colab. — *Nature (Lond.)*, 1952, vol. 169, p. 1 029.
239. RANDEATH E. și DIEZEL P. B. — *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1959, nr. 5, p. 523.
240. RATSCHOW M. — *Die peripheren Durchblutungsstörungen*, Th. Steinkopff, Dresden, 1953.
241. RAUVAULT P. P. și UIGNON — *Rheumatologie clinique*, Masson et Cie. Paris, 1956.
242. REPCIUC E. — In: *Morfol. comp. necel. a țes. conj.*, Cluj, 1961.
243. RICH A. R. — *Harvey Lect.*, 1946, vol. 42, p. 106.
244. RICHARDSON J. — *Connective Tissue Disorders*, F. A. Davis, Philadelphia, 1966.
245. RIMNEAMȚU P. și colab. — *Caiet doc. reum.*, 1965, nr. 1, p. 191.
246. RIMNICEANU R. — *Med. interna (Buc.)*, 1964, nr. 4, p. 385.
247. ROBB-SMITH A. H. T. — *Brit. med. J.*, 1960, nr. 21, p. 1 308.
248. ROBINSON J. — *Ann. intern. Med.*, 1956, nr. 5, p. 831.
249. ROBECCI A. și colab. — *Reumatismo*, 1955, nr. 6, p. 1 337.
250. ROBECCI A. și colab. — *Rev. Rhum.*, 1956, nr. 23, p. 218.
251. ROBINEAUX R., PINET J. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1965, nr. 19, p. 2 523.
252. RODNAN G. P. — *Bull. rheum. Dis.*, 1963, nr. 13, p. 301.
253. ROSE G. A. și SPENCER H. — *Quart. J. Med.*, 1957, nr. 26, p. 43.
254. ROSKAM J. și VAN CAUWERBERGE H. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1953, vol. 83, p. 806.